

Acupuntura em Doenças Neurológicas



Profa. Dra. Clarissa Cavarsan



IBMP

INSTITUTO BIOMÉDICO
DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL

Sumário

Módulo 1 - Efeito da Acupuntura sobre Neurotransmissores

e Neuromoduladores 1

1. Introdução	1
1.1. Serotonina	2
1.2. Noradrenalina	5
1.3. Aminoácidos	7
1.4. Dopamina	9
1.5. Acetilcolina	10
1.6. Outros neurotransmissores	12
2. Questões para fixação	14
3. Referências	16

Módulo 2 - Efeito terapêutico da Acupuntura no Acidente

vascular encefálico 23

1. Introdução	23
2. Prática clínica da acupuntura no AVE	26
2.1 Pontos normalmente usado na acupuntura para AVE.....	27
2.2 Eficácia da acupuntura no AVE.....	30
3 Estudos experimentais da acupuntura terapêutica pós-AVE	32
4 Mecanismos de ação da acupuntura terapêutica na isquemia	35
4.1 Acupuntura induz aumento do fluxo sanguíneo cerebral	35
4.2 Efeito da acupuntura em fatores neuroativos	36
5. Questões para fixação	38
6. Referências	41

Módulo 3 - Efeito da Acupuntura na Epilepsia 45

1. Introdução	45
2. Epidemiologia das epilepsias	46
3. Etiologia das Epilepsias	48

4. Alterações moleculares.....	50
5. Causa da epilepsia segundo MTC.....	51
6. Tratamentos das epilepsias: convencional vs. MTC	52
6.1. Acupuntura nos acupontos	54
6.2. Implante de Catgut em acupontos	55
6.3. Acupuntura e ervas chinesas	56
7. Mecanismo da acupuntura na inibição da epilepsia	57
7.1. Efeito da acupuntura em aminoácidos excitatórios e inibitórios	58
7.2. Efeito da acupuntura sobre neuropeptídeos	60
7.3. Efeito da Acupuntura no Óxido Nítrico	61
7.4. Efeito da acupuntura em outros fatores.....	62
8. Questões para fixação	62
9. Referências	64
Módulo 4 - Efeito benéficos da Acupuntura na Depressão	74
1. Introdução	74
2. Testes clínicos	76
2.1 Acupuntura como terapia isolada na depressão.....	76
2.2 Acupuntura associada a outras terapias.....	79
3. Mecanismos de ação da acupuntura.....	80
3.1 Efeito da acupuntura nos neurotransmissores	81
3.2 Efeito da acupuntura no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.....	82
3.3 Efeito da acupuntura no sistema imunológico	84
3.4 Efeito da acupuntura no hipocampo	85
4. Questões para fixação	86
5. Referências	87
Módulo 5 - Efeitos da Acupuntura na Doença de Parkinson e	
Perspectivas futuras do uso da Medicina Tradicional Chinesa	
em Doenças Neurológicas.....	92

1. Efeitos da Acupuntura na Doença de Parkinson	92
1.1. Introdução	92
1.2. Etiologia da Doença de Parkinson	95
1.3. Causa da Doença de Parkinson segundo MTC	97
1.4. Tratamentos da Doença Parkinson	97
1.5. Acupuntura e Doença de Parkinson	98
2. Perspectivas futuras do uso da Medicina Tradicional Chinesa em Doenças Neurológicas	100
3. Questões para fixação.....	102
4. Referências	102

Módulo 1 - Efeito da Acupuntura sobre Neurotransmissores e Neuromoduladores

1. Introdução

Como existe uma inconsistência do conceito de tratamento alternativo e convencional, iremos adotar todo tratamento alternativo aquele padronizado fora ou antes da Medicina do Mundo Ocidental. A Acupuntura assim é considerada um tratamento alternativo, sendo milenar na Medicina da Ásia. A intensão da Acupuntura é estimular pontos específicos (acupontos), escolhidos de acordo com os sintomas e outras características (como a qualidade do pulso), por estímulo elétrico, calor, pomada ou moxa.

Estudos em busca dos mecanismos de ação da Acupuntura tiveram início em meados dos anos 1970s, quando pesquisadores chineses, focados em estudar efeitos analgésicos da acupuntura, encontraram forte evidências de que os efeitos da acupuntura poderiam ser melhor explicados fisiologicamente que com bases metafísicas. Desde então a acupuntura tem atraído cada vez mais a atenção tanto na clínica quanto de cientistas.

A Acupuntura em nosso organismo geram sinais aferentes dos nervos, os quais possuem a capacidade de iniciar sinais envolvendo múltiplos neurotransmissores/neuromoduladores no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). Por conta da singular distribuição dos nervos com suas vias aferentes, específicos acupontos, quando estimulados por acupuntura ou

outras abordagens, podem ativar ou inibir a secreção de certos neurotransmissores e neuromoduladores nessas vias. Muitos estudos têm mostrado que a acupuntura apresenta a capacidade de influenciar a produção de muitos neurotransmissores, como peptídeos opioides endógenos, monoaminas, acetilcolina.

1.1. Serotonina

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é uma monoamina, cuja síntese depende da presença de triptofano, e sua degradação é dependente da enzima monoamina oxidase (MAO), como mostrado na Figura 1. Dependendo em qual estrutura do SNC esteja sendo produzida, a serotonina pode estar envolvida em atividades como: regulação da temperatura corporal, humor, sono, vômito, sexualidade e apetite. Estudos têm mostrado grande influência da acupuntura sobre os níveis de serotonina no SNC.

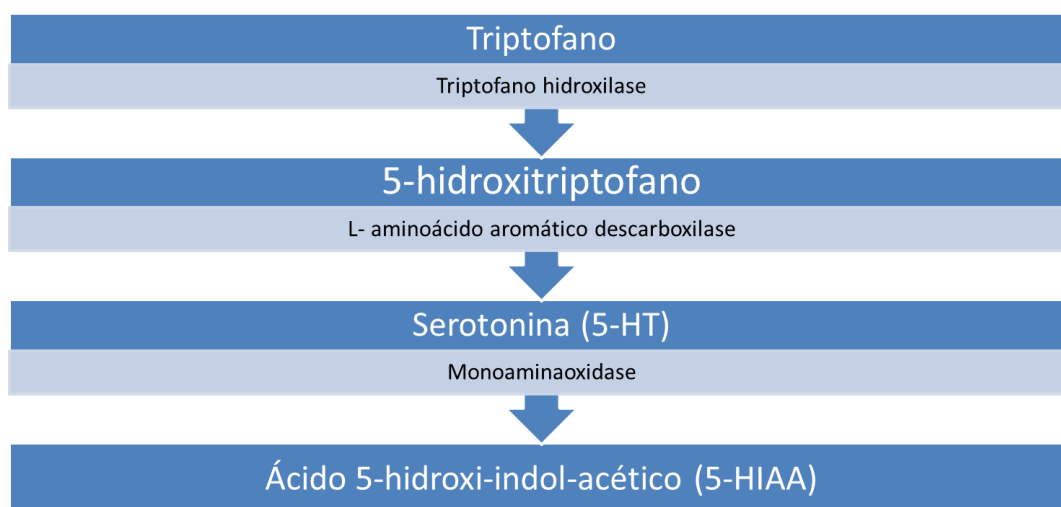


Figura 1: Esquema representando a síntese e degradação de serotonina. Triptofano sofre ação enzima triptofano hidroxilase e resulta em 5-hidroxitriptofano, que passa por uma descarboxilação pela L-aminoácido aromático descarboxilase, gerando assim a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). A serotonina pode ser degradada pela monominaoxidase (MAO), resultando em Ácido 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA).

Muitos estudos têm mostrado que acupuntura pode aumentar os níveis de serotonina (5-HT) e de seu metabólito (5-HIAA) no encéfalo. Jin e colaboradores demonstraram aumento de 5-HT e de 5-HIAA em ratos submetidos a eletroacupuntura (Jin GZ *et al.*, 1979). Outro grupo demonstrou que eletroacupuntura ao longo do meridiano Du Mai aumentam significativamente os níveis de serotonina nos núcleos da rafe e no tronco cerebral (Ye WL, Feng XC, Zhao DF, Zhang JW, 1980). Assim como foram encontradas essas alterações no núcleo da rafe e tronco cerebral, a expressão de serotonina também aumentou após 30 minutos de estimulação por acupuntura em outras estruturas encefálicas e até mesmo na circulação periférica (Chen, Liu e Tang, 2003; Zhao e Zhu, 1988). Em alguns desses trabalhos observou-se aumento tanto de 5-HIAA, quanto de 5-HT. No caso de aumento somente de 5-HT, representa que possa ter acontecido aumento na produção do neurotransmissor, ou pode ter acontecido uma diminuição na taxa de degradação de serotonina.

Regulações na expressão de receptores serotoninérgicos com estímulos da acupuntura também foram demonstrados por alguns autores. Alguns autores descrevem diferenças funcionais para os diferentes tipos de receptores 5-HT_{1a}, 5-HT₂ e 5-HT₃ de acordo com os resultados obtidos com o uso de antagonistas em diferentes técnicas de acupuntura (Chang *et al.*, 2004; Takagi e Yonehara, 1998). Mo e colaboradores demonstraram uma diminuição na densidade dos receptores de serotonina no córtex cerebral, hipocampo, estriado e medula espinhal depois do início de analgesia pela estimulação com agulha no acuponto “Zusanli” (E36) (Mo *et al.*, 1995). Em geral, é aceito que acupuntura é capaz de promover liberação de serotonina e ativação dos receptores serotoninérgicos.

O efeito da acupuntura sobre 5-HT pode variar em algumas circunstâncias, especialmente em condições patológicas. Lu e colaboradores observaram, em modelos animais de artrite alérgica, que a eletroacupuntura é capaz de diminuir os níveis de serotonina no hipotálamo, os quais apresentam-se elevados nessa patologia (Lu *et al.*, 1989). Na obesidade os níveis de serotonina são menores que normalmente; nessa condição, Wei e Liu observaram que a acupuntura foi capaz de gerar aumento dos níveis de serotonina e diminuição dos níveis de TRP e 5-HIAA (Wei e Liu, 2002). Dessa forma, podemos concluir que o efeito da acupuntura no sistema serotoninérgico depende da condição patológica e seu desequilíbrio fisiológico.

1.2. Noradrenalina

Noradrenalina, adrenalina e dopamina pertencem à categoria das catecolaminas. Elas são sintetizadas do mesmo precursor, tirosina, conforme observado na Figura 2. Noradrenalina é um importante neurotransmissor de alguns neurônios pós ganglionares do sistema nervoso simpático, do locus ceruleus e do hipotálamo. A noradrenalina da fenda sináptica é eliminada por recaptação e por degradação pela MAO, ou por catecol-o-metiltransferase. No sistema nervoso a noradrenalina está ativamente envolvida em atividades induzidas pela acupuntura.

5

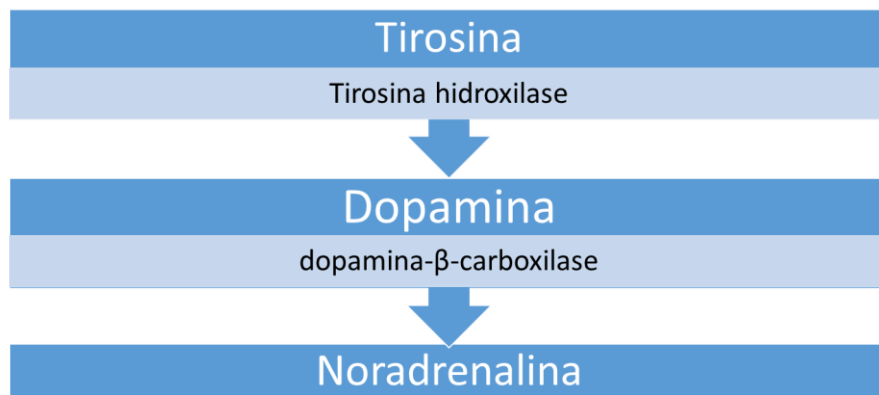


Figura 2: Esquema de síntese de dopamina e noradrenalina. A tirosina é transformada em dopamina pela tirosina hidroxilase, que subsequentemente é transformada em noradrenalina pela dopamina-β-carboxilase.

Quando um acuponto é estimulado, ele ativa fibras aferentes primárias, que por sua vez, ativam vias ascendentes que ativam o sistema modulador da via descendente da dor, incluindo a substância cinzenta periaquedutal, núcleo de rafe, locus coeruleus, núcleo medial central do tálamo e hipotálamo posterior. Acredita-se que o efeito analgésico da acupuntura é devido à ativação do sistema de modulação descendente da dor. As vias noradrenérgicas apresentam importante papel em procedimento de analgesia. Realizando um procedimento de analgesia por eletroacupuntura (EA) ocorre significativa diminuição dos níveis de noradrenalina no locus coeruleus, substância negra periaquedutal e núcleo da rafe (Xu *et al.*, 1984). Wang e colaboradores investigaram o papel da noradrenalina no núcleo reticular paragigantocelular lateral induzindo analgesia por EA. Eles observaram que 20 minutos de EA era capaz de diminuir o limiar de dor, que estava associado a uma marcada diminuição dos níveis de noradrenalina e de seu metabólito (metoxi-hidroxifenilglicol – MHPG) no reticular paragigantocelular lateral (Wang, Jiang e Can, 1994).

Diversos autores sugerem que o efeito da acupuntura sobre vias noradrenérgicas ocorra por meio da regulação de β -endorfinas. Há dados que demonstram que a estimulação por eletroacupuntura é capaz de reduzir a atividade de vias noradrenérgicas por meio da atividade de peptídeos opióides endógenos (Xia *et al.*, 1989). Dessa forma, acredita-se que β -endorfina seja capaz de inibir noradrenalina.

Existem dois maiores subtipos de receptores de noradrenalina, os α - e β -receptores, os quais apresentam diferentes papéis na acupuntura. Estudos com agonistas e antagonistas demonstraram que α -receptores apresentam efeito pró-acupuntura no núcleo reticular paragigantocelular lateral (Wang, Jiang e Can, 1994). Os efeitos sobre os β -receptores ainda precisam ser esclarecidos.

7

1.3. Aminoácidos

Os aminoácidos neurotransmissores são aminoácidos que são capazes de transmitir mensagens dos nervos através da sinapse. Os aminoácidos são classificados em excitatórios (glutamato, ácido aspártico) e inibitórios (GABA, glicina, taurina). A acupuntura é capaz de modular a atividade desses aminoácidos.

1.3.1. Aminoácidos excitatórios

Glutamato é o principal aminoácidos excitatório. Há algumas evidências sugerindo a importancia da modulação desses aminoácidos como efeito para tratamentos pós acupuntura. Um exemplo é o estudo que utiliza-se da EA, em "Huantiao" (VB-30) e "Weizhong" (B-40), que apresenta efeito analgésico em ratos com dor neuropática. A estimulação desses pontos por EA gera a redução da liberação de glutamato e ácido aspártico no corno dorsal da culona espinal (Ma *et al.*, 2008). Outro estudo mostrou que, com estimulação de 15 Hz por EA, os níveis de glutamato diminuíram quando comparados aos que receberam 100 Hz (Cao *et al.*, 1993).

1.3.2. Aminoácidos inibitórios

GABA e glicina são os principais neurotransmissores inibitórios. Há diversos trabalhos que demonstram regulação desses neurotransmissores como efeito da acupuntura. A concentração de GABA no fluido cerebrospinal aumenta quando estimulado o acuponto VB-34 (Ying *et al.*, 2010).

Sendo um neurotransmissor inibitório, GABA é importante na epilepsia, doença na qual há uma enorme excitabilidade neuronal. Em estudo com modelo de convulsão aguda de epilepsia demonstrou que quando animais são estimulados em somente uma

sessão de acupuntura, já ocorre um aumento nos níveis de GABA quando comparados com os animais epiléticos não tratados.

Em outra condição neurológica como a abstinência para o álcool, a estimulação do acuponto “Shenmen” (C-7) pode normalizar os níveis de dopamina no sistema mesolímbico, através do receptor GABA_B do aminoácido GABA, e dessa forma, atenuar os efeitos da abstinência em ratos (Lee *et al.*, 2008).

1.4. Dopamina

Neurônios dopaminérgicos convertem a tirosina em 3,4 hidroxifenilalanina pela ação da tirosina hidroxilase, e em dopamina (DA), pela ação de dopa descarboxilase. Depois de ser liberada na fenda sináptica a DA, fica disponível para se ligar a receptores dopaminérgicos, ou ser degradada pela MAO e/ou recaptada (Figura 2).

DA está presente em alguns nervos periféricos e em regiões do SNC, incluindo substância negra, hipotálamo, mesencéfalo e área tegmentar ventral.

Com relação ao uso de acupuntura para analgesia, no que diz respeito às vias dopaminérgicas, observam-se modulações na expressão de DA, dependendo do tipo de estimulação e em qual acuponto, e da região do SNC analisada. O uso de EA pode aumentar o limiar de dor e os níveis de DA no tronco cerebral (Wang, Mao e Han, 1991), ou ainda, afetar a atividade

dopaminérgica (Hou *et al.*, 2002). Entretanto, um outro trabalho analisou a área pré-optica do hipotálamo depois de EA para analgesia e não encontrou diferenças na expressão de dopamina (Zhu, Xia e Cao, 1990). A estimulação do “Shenmen” (C-7), mas não do TA-8 (Kim *et al.*, 2005), ou do PC-6 (Yoon *et al.*, 2004) pode diminuir os níveis de DA no núcleo accumbens, ou seja, a modulação da expressão de DA depende do acuponto utilizado no tratamento. Esses diferentes efeitos se devem às diferenças na interações dos neurotransmissores nessas estruturas.

Em um interessante estudo envolvendo modelo de Parkinson em ratos, o tratamento por EA foi capaz de aumentar os níveis de DA na estriado dos animais lesados assim como prevenir o aumento de expressão de receptores D2 (Lin e Lin, 2000).

Além disso, estudos com agonistas e antagonistas de subtipos de receptores de DA, mostraram diferenças em nas respectivas respostas a acupuntura. O receptor D2 pode estar envolvido na modulação da dor e sua ativação é aumentada no procedimento de analgesia por acupuntura, entretanto, há superexpressão de RNAm de D1 e de D5 após esse procedimento (Gao, Li e Xu, 1998).

1.5. Acetilcolina

A acetilcolina (ACh) é sintetizada a partir de colina e acetil coenzima A, pela ação da acetilcolinesterase. Quando a ACh é

liberada, estimula receptores colinérgicos, e fica disponível para ser reduzida pela colinesterase em colina e acetato.

Vários estudos têm mostrado que a acupuntura é capaz de alterar a atividade dessas enzimas colinérgicas (acetilcolinesterase e colinesterase). O procedimento de EA para analgesia em ratos é capaz de aumentar a atividade da acetilcolinesterase em muitas regiões como no núcleo hipotalâmico posterior, locus coeruleus, núcleo intermediolateral da coluna espinal, e diminuir no centro parassimpático, como área pré-óptica hipotalâmica e núcleo motor dorsal do nervo vago (Wei, Fu e Wan, 1983). Um outro trabalho ainda com analgesia por acupuntura demonstrou aumento de ACh no encéfalo e fluido cerebrospinal, assim como aumento da atividade de acetilcolinesterase (Guan *et al.*, 1991). A acupuntura pode também regular a atividade das enzimas, da via acetilcolinérgica, de moto neurônios, do corno anterior de colunas espinais lesadas de ratos (Wu, Liu e Chen, 1999); retardando a degeneração neuronal.

Existem dois grande grupos de receptores colinérgicos, os muscarínicos e os nicotínicos. Dos efeitos da acupuntura sobre a atividade desses receptores, Mo e colaboradores encontraram que quando estimulado do ponto "Zusanli" (E-36), há maior interação da ACh com os receptores muscarínicos em várias regiões encefálicas e coluna espinal, mas não no tronco cerebral (Mo *et al.*, 1994).

1.6. Outros neurotransmissores

1.6.1. Substância P

A substância P facilita processos inflamatórios, vômito, ansiedade e nocicepção; e pode ser encontrada tanto no SNP quanto no SNC, principalmente na substância negra, ganglio basal, hipotálamo, raíz do ganglio posterior.

Em estudo com EA para analgesia observou-se que, depois de 30 minutos de estimulação, há aumento de substância P no hipocampo, hipotálamo e estriado, com significativa redução na coluna espinal (Li *et al.*, 1989). Esse efeito demonstra uma interação funional entre a substância P e os peptídeos endógenos opióides.

1.6.2. Prostaglandina

Prostaglandinas controlam o processo tais como inflamação, o fluxo de sangue, a formação de coágulos de sangue. Elas aumentam a permeabilidade das células endoteliais, além de serem quimiotaxinas, recrutando células do sistema imune. Em modelo de infecção por lipopolissacarídeo tratados com EA ocorre redução nos níveis de prostaglandina E2, indicando efeito anti-inflamatório e antipirético (Fang *et al.*, 1998).

1.6.3. Somatostatina

Somatostatina foi primeiro identificada no hipotálamo, sendo um fator inibitório da liberação do hormônio de crescimento. Subsequentemente foi identificada, tanto ela como seu receptor em diversas regiões do SNC e SNP, em organismos adultos e em desenvolvimento. Sua vasta distribuição sugere que a somatostatina esteja envolvida em multiplas funções biológicas (para revisar (Llona e Eugén, 2005)).

Há vários estudos indicando efeito da acupuntura sobre a expressão de somatostatina. Utilizando-se de EA nos pontos F-12, TA-5, VB-30 e E-36 gera um aumento nos níveis de somatostatina no plasma e no fluido cerebrospinal de pacientes pós doença cerebrovascular isquêmica aguda (Zhang *et al.*, 1999). Esse dado demonstra a capacidade da acupuntura em modular a expressão de somatostatina.

1.6.4. Fatores neurotróficos

Estudos recentes demonstram que a acupuntura é capaz de regular os fatores neurotróficos no SNC. Existem evidências que a acupuntura é capaz de aumentar a expressão de BDNF (brain-derived neurothrophic factor), assim como de outros fatores em diversas regiões do SNC, como, córtex cerebral, hipocampo (Ying *et al.*, 2010). Em modelo de depressão crônica em ratos, o uso de

acupuntura e moxabustão aumenta os níveis de BDNF no córtex cerebral e no hipocampo (Li e Bi, 2008). O uso de EA pode aumentar os níveis não somente para BDNF, mas também para NGF (nerve growth factor) e FGF-2 (fibroblast growth factor-2) (Yang, Zhao e Liu, 2005), assim como de seus receptores (Lin *et al.*, 2014). Dessa forma, pode-se afirmar que a acupuntura é capaz de exacerbar a atividade de fatores neurotróficos no SNC em diferentes condições.

2. Questões para fixação

Questão – (Concurso Público – PREFEITURA DE ARAPIRACA / CARGO: Acupunturista 2013)

Considerando os princípios de tratamento, analise as seguintes afirmativas.

1) Tratar somente a raiz (causa) é aplicável nos casos em que as manifestações clínicas são muito severas.

2) Nos casos crônicos, quando as manifestações clínicas são severas e angustiam o paciente, é necessário tratar tanto a raiz como a manifestação simultaneamente.

3) Tratar primeiro a manifestação e por último a raiz é aplicável em todos os casos em que as manifestações são muito severas ou mesmo com risco de vida.

Está(ão) correta(s):

A) 2 e 3, apenas.

B) 1 e 2, apenas.

- C) 1, apenas.
- D) 1, 2 e 3.
- E) 3, apenas.

Resposta correta: A

(Governo do Estado do Pará, SESP, 2006)

40- Em relação aos mecanismos de ação da acupuntura, as teorias mais aceitas explicam seu efeito analgésico heterossegmentar por ação:

- (A) exclusivamente dos opióides endógenos. A inserção da agulha de acupuntura estimula principalmente os receptores táteis A α (A beta, Grupo II) na pele ou músculo;
- (B) tanto dos opióides endógenos quanto dos mecanismos neuronais descendentes. A inserção da agulha de acupuntura estimula principalmente os receptores táteis A α (A beta, Grupo II) na pele ou músculo;
- (C) exclusivamente dos mecanismos neuronais descendentes. A inserção da agulha de acupuntura estimula principalmente as pequenas fibras do grupo A δ (A delta, Grupo III) na pele ou músculo;
- (D) tanto aos opióides endógenos quanto dos mecanismos neuronais descendentes. A inserção da agulha de acupuntura

estimula tanto as pequenas fibras A α (A alfa, Grupo I) quanto os receptores táteis A β (A beta, Grupo II) na pele ou no músculo;
(E) tanto dos opióides endógenos quanto dos mecanismos neuronais descendentes. A inserção da agulha de acupuntura estimula principalmente as pequenas fibras do grupo A δ (A delta, Grupo III) na pele ou músculo.

Resposta correta: E

3. Referências

CAO, W. *et al.* - Effects of electroacupuncture at different frequencies on the nociceptive response and central contents of GABA and glutamic acid in arthritic rats. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 10000607. 18:1 (1993) 48–52.

CHANG, Fang Chia *et al.* - The Central Serotonergic System Mediates the Analgesic Effect of Electroacupuncture on Zusanli (ST36) Acupoints. **Journal of Biomedical Science**. . ISSN 10217770. 11:2 (2004) 179–185. doi: 10.1159/000076030.

CHEN, J.; LIU, GP; TANG, Y. - The role of central and peripheral 5 HT, 5 HIAA in the after effect of acupuncture analgesia. **Chinese**

Archives of Traditional Chinese Medicine. 2003) 21: 1446 – 1449.

FANG, Jian Qiao *et al.* - Antipyretic action of peripheral stimulation with electroacupuncture in rats. **In Vivo.** . ISSN 0258851X. 12:5 (1998) 503–510.

GAO, X.; LI, XY; XU, SF - Changes of central D1 and D5 receptor messenger RNA after electro acupuncture in rats. **Chinese Journal of Neuroscience.** 14:1998) 46–49.

GUAN, X. *et al.* - Research on the relationship between central acetylcholine and acupuncture analgesia. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji].** . ISSN 10000607. 16:2 (1991) 129–137.

HOU, Jing Guo *et al.* - Study of the acupuncture effect on monoamine transmitters in rabbit plasma and brain tissue by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. **Se pu = Chinese journal of chromatography / Zhongguo hua xue hui.** . ISSN 10008713. 20:2 (2002) 140–143.

JIN GZ *et al.* - The role of 5 HT and catecholamine in brain during acupuncture analgesia. **Acta Physiol Sinica.** 31:1979) 121–122.

KIM, Hyun Woo *et al.* - Antinociceptive mechanisms associated with diluted bee venom acupuncture (apipuncture) in the rat formalin test: Involvement of descending adrenergic and serotonergic pathways. **Pharmacological Research.** . ISSN 10436618. 51:2 (2005) 183–188. doi: 10.1016/j.phrs.2004.07.011.

LEE, Bong Hyo *et al.* - Differential involvement of GABA system in mediating behavioral and neurochemical effect of acupuncture in ethanol-withdrawn rats. **Neuroscience Letters**. . ISSN 03043940. 443:3 (2008) 213–217. doi: 10.1016/j.neulet.2008.07.069.

LI, H. L. *et al.* - Relationship between the content of central substance P and the analgesic effect of electroacupuncture in rats. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 10000607. 14:3 (1989) 370–374.

LI, LP; BI, Y. - Effect of acupuncture and moxibustion on brain derived neurotrophic factor in the chronic mild unpredictable stressors depression. **Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine**. 26:2008) 2287–2290.

LIN, Dong *et al.* - The Neuroprotective Role of Acupuncture and Activation of the BDNF Signaling Pathway. 2014) 3234–3252. doi: 10.3390/ijms15023234.

LIN, Yansong; LIN, Xiangtong - Comparative study of D2 receptors and dopamine content in striatum before and after electroacupuncture treatment in rats. **Chinese Medical Journal**. . ISSN 03666999. 113:5 (2000) 408–411.

LLONA, Isabel; EUGENÍN, Jaime - Central actions of somatostatin in the generation and control of breathing. **Biological Research**. . ISSN 07169760. 38:4 (2005) 347–352. doi: 10.4067/S0716-97602005000400006.

LU, ZC *et al.* - Observation on acupuncture for the experimental arthritis of histamine and 5 hydroxytryptamine. **Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion**. 8:1989) 24–26.

MA, Cheng *et al.* - Effects of electroacupuncture on glutamate and aspartic acid contents in the dorsal root ganglion and spinal cord in rats with neuropathic pain. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 1000-0607 (Print); 1000-0607 (Linking). 33:4 (2008) 250–254.

MO, Q. *et al.* - Influence of acupuncture at zusanli point on function of 5-HT and M receptor in rat's brain and spleen. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 10000607. 19:1 (1994) 33–36.

MO, QZ *et al.* - Influence of acupuncture at Zusanli point on function of 5 HT and M receptor in rat's brain and spleen. **Journal of Acupuncture and Moxibustion**. 14:1995) 260–271.

TAKAGI, J.; YONEHARA, N. - Serotonin receptor subtypes involved in modulation of electrical acupuncture. **Japanese Journal of Pharmacology**. 78:1998) 511–514.

WANG, H.; JIANG, J.; CAN, X. - Changes of norepinephrine release in rat's nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis in acupuncture analgesia. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 10000607. 19:1 (1994) 20–25.

WANG, Q.; MAO, LM; HAN, JS - The role of parabrachial nucleus in high frequency electroacupuncture analgesia in rats. **Chinese Journal of Physiology Science**. 7:1991) 363–371.

WEI, QL; LIU, ZC - Effects of acupuncture on monoamine neurotransmitters in raphe nuclei in the rat of obesity. **Chinese Acupuncture and Moxibustion**. 22:2002) 331–333.

WEI, YE; FU, GY; WAN, XC - Effect of acupuncture on neurotransmitters in parasympathetic nervous centers. **Acta Anatomica Sinica**. 13:1983) 77–80.

WU, Y.; LIU, C.; CHEN, Q. - Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats. **Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban.** . ISSN 10035370. 19:12 (1999) 740–742.

XIA, Y. *et al.* - Relationship between the brain monoamine neurotransmitters and endogenous opioid peptides during inhibition of pressor response by inputs of deep paroneal nerve in rabbits. **Chinese Science Bulletin**. 34:1989) 1221–1225.

XU, SF *et al.* - Changes in noradrenaline, serotonin and enkephalin contents in certain brain structures of rabbit related to descending inhibition during acupuncture analgesia. **Acta Physiologica Sinica**. 36:1984) 220–229.

YANG, C.; ZHAO, DM; LIU, TS - Characteristics of time window of the expression of different neurotrophic factors after the treatment of electro. **Chinese Journal of Clinical Rehabilitation**. 9:2005) 135–137.

YE WL, FENG XC, ZHAO DF, ZHANG JW, Zhang J. - Effects of electroacupuncture at DU acupoints on the contents of 5 HT and 5 HIAA in the substantia nigra of the rabbit. **Science Bulletin**. 25:1980) 141–143.

YING, Xia *et al.* - **Acupuncture Therapy of Neurological Diseases: A Neurobiological View**. Benjing : Tsinghua University Press, 2010

YOON, Seong Shoon *et al.* - Acupuncture-mediated inhibition of ethanol-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens through the GABAB receptor. **Neuroscience letters**. . ISSN 03043940. 369:3 (2004) 234–238. doi: 10.1016/j.neulet.2004.07.095.

ZHANG, X. *et al.* - **Effects of electro-acupuncture on somatostatin and pancreatic polypeptide in ischemic cerebrovascular diseases**.

ZHAO, FY; ZHU, LX - The role of central 5 HT in the mechanism of electroacupuncture analgesia on arthritis rats. **Acupuncture Research**. 1988) 13 (Suppl. 3): 175 – 177.

ZHU, J.; XIA, Y.; CAO, X. - Effects of noradrenaline and dopamine in preoptic area on acupuncture analgesia. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi**



**xue qing bao yan jiu suo bian ji]. . ISSN 10000607. 15:2 (1990)
117–122.**

Módulo 2 - Efeito terapêutico da Acupuntura no Acidente vascular encefálico

1. Introdução

23

Acidente vascular encefálico (AVE) é resultado da falta ou deficiência de sangue. Existem basicamente dois tipos de AVE: oclusiva (isquemia) ou hemorrágica. Uma isquemia oclusiva é tipicamente causada por embolia, aterosclerose (obstrução por placas de gordura) ou oclusão pela formação de trombo no interior de vasos. A oclusão de vasos gera déficits neurológicos e perda de funções que eram controladas pela área afetada. O AVE hemorrágico também pode gerar suprimento insuficiente de sangue para regiões específicas do encéfalo e ocorre pelo rompimento de algum vaso do encéfalo (Kandel, Schwartz e Jessell, 2000).

O AVE isquêmico é o mais comum, ocorrendo em aproximadamente 88% dos casos, porém sua mortalidade é menor, quando comparado ao de caráter hemorrágico, em 15 a 20% dos casos (Thom *et al.*, 2006). Estudos epidemiológicos demonstraram que desde 2005, dentre as mortes por doenças crônicas em todo o mundo, 5,7 milhões (16,6%) são atribuídas ao AVE, sendo dessa forma considerado um problema de saúde pública (Sridharan *et al.*, 2009). Existem diversos fatores de risco para a ocorrência de AVE, um dos relevantes é a pressão alta, assim como alguns hábitos de vida, como obesidade, sedentarismo, tabagismo, dentre outros.

Todos esses fatores podem desencadear a formação de coágulos e anormalidades vasculares.

Quando os neurônios são afetados por essa falta de nutrientes e de oxigênio, desencadeia uma cascata de eventos, incluindo excitotoxicidade, inflamação, morte celular programada. Esses eventos espalham a lesão do core isquêmico, para a área de penumbra. A lesão e perda neuronal, assim com os sintomas clínicos são dependentes do tempo que ocorre a isquemia, piorando o quadro quanto mais demora para reperfundir o local. Os neurônios da penumbra podem ser preservados e recuperados funcionalmente como emprego de um rápido tratamento intervencional. A janela terapêutica é ao redor de 6 horas para o restabelecimento da reperfusão sanguínea e da administração de agentes neutoprotetores. Além dessa janela, o tratamento pode ser pouco eficaz e pode ainda tornar o dano irreversível, além de poder agravar a lesão (Ying *et al.*, 2010). Essas 6 horas de janela terapêutica são baseadas nos dados da cascata de eventos que ocorre a partir do momento do AVE isquêmico. O primeiro procedimento emergencial é restabelecer o fluxo sanguíneo por meio de drogas. O AVE é portanto uma emergência médica, quando, então o paciente é internado para investigação por exames de imagens como tomografia computadorizada do crânio e ressonância magnética com espectroscopia para perfusão (Barber *et al.*, 2000).

A nível molecular, a lesão é fortemente influenciada por certos neurotransmissores, principalmente o glutamato e aspartato. Ocorre um processo denominado excitotoxicidade, compreendido por um excesso de liberação de glutamato (e aspartato) para fora das células, o que resulta numa grande liberação de cálcio para o meio intracelular, despolarização persistente, com influxo de cálcio, sódio e cloreto, assim como efluxo de potássio. O excesso de cálcio intracelular é responsável pela ativação de uma série de enzimas (proteases, lipases e endonucleases), resultando na perda da integridade celular. Associado à excitotoxicidade há uma grande resposta inflamatória, iniciada por muitos mediadores como TNF α , que vão gerar recrutamento de células do sistema imune (leucócitos) para a área isquêmica, aumento da permeabilidade capilar local, agregação plaquetária [para revisar (Moskowitz, Lo e Iadecola, 2010)].

Muitas são as sequelas do AVE, que incluem deficiência nas funções motoras, sensitivas, mentais, perceptivas e da linguagem, dependendo da localização da artéria acometida, da extensão da lesão e da disponibilidade de fluxo colateral (Kandel, Schwartz e Jessell, 2000). Os pacientes podem desenvolver disfunção cognitiva vascular, doença de Alzheimer, além de demência. Entretanto, essas consequências dependem da localização, tamanho e número de lesões isquêmicas, além da idade do paciente e hábitos de vida. Sabe-se que há uma grande variabilidade no grau de recuperação dos diferentes pacientes, que dependem de diversos fatores. Um

outro importante aspecto é a capacidade de neurogênese, isto é, proliferação de novas células neurais a partir de células tronco neurais adultas. Evidências demonstram que depois de um AVE há um aumento na neurogênese, formando novas células neurais no paciente, mas ainda não está claro o quanto essas novas células contribuem para a recuperação. De qualquer forma, esse fato evidencia a potencial capacidade reparadora do sistema nervoso a ser trabalhada e direcionada terapêuticamente. Além da neurogênese, há também evidências de angiogênese e vasculogenese na região peri-isquêmica [para revisar (Moskowitz, Lo e Iadecola, 2010)].

2. Prática clínica da acupuntura no AVE

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é baseada no equilíbrio, sendo assim, qualquer desequilíbrio é considerado casusa de desordens ou doenças. Dessa forma, a acupuntura acredita restaurar o equilíbrio pela estimulação de pontos específicos ao longo de meridianos. Nessa linha de pensamento, o AVE é considerado um desequilíbrio de “Yin/Yang” e/ou de “Qi e sangue” (Ying *et al.*, 2010).

A prática de acupuntura como terapia no AVE foi descrita há muitos anos atrás, desde a literatura de Huang Di Nei Jing (Princípios de Medicina Interna do Imperador Amarelo, 475-221

a.C.). Dos descritos de Huang Di Nei Jing Ling Shu Jing, a hemiplegia, sem afasia ou perda de consciência pode ser tratada em acupontos para reequilibrar a “deficiência” ou o “excesso”. Outra antiga literatura de Zhen Jiu Jia Yi Jing (Tratado Clássico de Acupuntura e Moxabustão) recomenda nos casos de hemiplegia com urina escura a puntura em R-6, e do Yin Heel Vessel e meridiano Shaoyin. Hoje em dia, o tratamento de AVE por acupuntura é recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo National Institute of Health (NIH) (Ying *et al.*, 2010).

2.1 Pontos normalmente usado na acupuntura para AVE

No que diz respeito às técnicas utilizadas para realizar a estimulação, pode se usar o simples agulhamento, eletroacupuntura, e na China, tem-se utilizado de agulhamento com injeção de drogas (agulhamento molhado), e ainda de magnetos (Ying *et al.*, 2010). Além disso, pode-se utilizar de acupuntura de escalpo, acupuntura de olhos, auriculo acupuntura; todos essas técnicas apresentam numerosos estudos e testes clínicos.

Na MTC, o AVE é descrito baseado em dois **sintomas** [como revisado por (Ying *et al.*, 2010)]:

- **Sintoma 1:** uma leve forma de apoplexia (AVE) com paralisia de face e membros, e disfasia (perturbação da

linguagem) sem perda de consciência. Nesse caso envolve meridianos e colaterais.

- **Sintoma 2:** AVE com perda de consciência, afasia (perda da fala), paralisia dos lábios com salivação e distorção da face. Nesse caso envolve Zang-Fu.

De acordo com Huang Di Nei Jing Ling Shu Jing, diferentes sintomas devem ser tratados com diferentes acupontos. Para os diferentes sintomas tem-se os seguintes **tratamentos**:

- **Sintoma 1:** meridianos Yangming, Taiyang, Shaoyang e Du Mai (Vaso Governador), compreendendo os acupontos: VG-20, VG-16, ID-16, E-7, E-4, E-6, F-15, F-11, F-4, VB-30, E-36 e VB-34.
- **Sintoma 2:** meridiano do Vaso Conceção, compreendendo os pontos: VG-26 e VC-4.

Além desses pontos, para completar o tratamento, seguem-se pontos complementares de acordo com especificações individuais dos pacientes pós AVE. Por exemplo: TA-14 e ID-13 podem ser utilizados para disfunções de membros superiores; E-32 e VB-39 para pacientes com disfunções em membros inferiores; para os com dificuldades de fala, pode-se usar VC-23 ou VG-15. Rotineiramente, a acupuntura de escalpo é muito utilizada para tratar o AVE, técnica da qual muitos acupunturistas a consideram mais eficiente para essa patologia (Qiu, 2013).

2.2 Eficácia da acupuntura no AVE

Alguns estudos clínicos sugerem que acupuntura tem efeito positivo na recuperação pós AVE, proporcionando aos pacientes uma melhor recuperação, com efeitos benéficos para a função motora, redução de espasticidade e melhora no quadro de depressão pós-AVE (Johansson *et al.*, 1993; Liu *et al.*, 2008; Naeser *et al.*, 1994; Wong *et al.*, 1999). Ainda não há um consenso sobre o efeito benéfico da acupuntura no AVE uma vez que há um grande número de possibilidades de tratamentos, assim diferentes protocolos usados e diferentes parâmetros analisados nos artigos, mas de maneira geral, os efeitos são benéficos. Além disso, outro problema comum encontrado na maioria da literatura a esse respeito, é a falta de rígidos controles que dariam dados mais convincentes (Ying *et al.*, 2010).

Positivamente, há um grande número de trabalhos demonstrando melhora no quadro dos pacientes pós-AVE em tratamento com acupuntura. Naeser e colaboradores utilizaram de grupo sham (agulhas inseridas em locais que não são acupontos) para demonstrar o real efeito da acupuntura, isolando o efeito placebo no estudo (Naeser *et al.*, 1994). Utilizando-se de EA em acupontos padrões para tratar pacientes pós-AVE é capaz de diminuir o período de internação, de gerar melhor recuperação neurológica e melhor qualidade de vida (Johansson *et al.*, 1993; Wong *et al.*, 1999).

Entretanto, há autores que não encontraram diferenças benéficas significantes aos pacientes com a acupuntura (Hopwood *et al.*, 2008; Johansson *et al.*, 2001; Sze, 2002; Sze *et al.*, 2002). Sze e colaboradores analisaram o efeito da acupuntura em pacientes pós-AVE, comparando diversos parâmetros desse grupo que receberam o tratamento de acupuntura associado ao tratamento tradicional, com o grupo que recebeu somente o tratamento tradicional. Neste caso não foi observado efeito adicional benéfico da acupuntura sobre o tratamento convencional no que diz respeito a recuperação motora, incapacidade funcional, déficits cognitivos e disfunções neurológicas (Sze *et al.*, 2002). De qualquer maneira, conclui-se que apesar dos resultados sem diferenças negativas, não há dados de piora no quadro dos pacientes que recebem acupuntura, ou seja, a acupuntura continua sendo segura e conveniente como terapia, a fim de minimizar o desconforto do paciente.

De uma meta-análise conclui-se que não há evidências sólidas que demonstrem a efetividade da acupuntura no tratamento pós-AVE (Park *et al.*, 2001). No entanto, apesar das diferenças entre os resultados, de maneira geral, os pacientes que recebem a acupuntura associada ao tratamento convencional (Sze, 2002). De maneira crítica, há ainda que se deixar claro o efeito da acupuntura e não resultado de um real efeito placebo.

Associada a essa falta de credibilidade dos resultados pela possibilidade de estarem em vies por conta dos protocolos

utilizados, os controles realizados, ou parâmetros analisados, há ainda importante parâmetros a serem considerados que podem afetar direta ou indiretamente a eficácia da acupuntura. Dentre os fatores, os principais são:

- *Momento da intervenção pela acupuntura:* na China acredita-se que o melhor momento seja o mais breve possível para gerar melhor recuperação
- *Intervalo e frequência das sessões de acupuntura:* da relação entre frequência das sessões e eficácia têm-se mostrado que insuficiente estimulação por acupuntura pode ser menos eficaz.
- *Acupuntura combinada a outras terapias:* o resultado da combinação de terapias tem-se mostrado superior que o uso da acupuntura isolada.
- *Condições individuais do paciente:* fatores como idade, peso, local da lesão encefálica, grau de lesão podem também alterar a eficácia da acupuntura e o prognóstico do paciente.

3 Estudos experimentais da acupuntura terapêutica pós-AVE

Dada as limitações dos estudos clínicos, é extremamente difícil, se não impossível comparar várias condições de acupuntura

com rígidos controles. Sendo assim, ratos e camundongos são os modelos animais mais utilizados para se estudar o AVE, sendo que alguns pesquisadores utilizam de modelos em coelhos e macacos. Os tipos mais frequente de modelo utilizado de AVE são a isquemia cerebral focal e isquemia global, que ainda podem ser divididas em transiente e permanente, de acordo com a ocorrência ou não de reperfusão sanguínea local (Carmichael, 2005). Brevemente, uma das maneiras de se induzir a isquemia em modelos animais seria pela introdução de uma linha de sutura de nylon na carótida interna do animal, até chegar à arteria cerebral média. A obstrução dessa artéria gera a isqemia de região que inclui o córtex do lobo frontal e parietal.

Um grande avanço no entendimento dos mecanismos de ação da acupuntura tem sido mostrado com as pesquisas, dada a grande atenção dada por toda comunidade científica ao assunto. Estudos com EA em acupontos (Du Mai) na cabeça geram grande redução da região isquêmica, assim como reduzem a pressão intracraniana quando comparados a animais sem tratamento por acupuntura ou com tratamento em outros pontos não relacionados (tratamento sham) (Gao *et al.*, 2002). Nesse trabalho Gao e colaboradores utilizaram modelo de isquemia induzida em macacos e os trataram com EA nos pontos VG-26 e VG-20 por 30 minutos logo após o início da isquemia, no período agudo da lesão. Esse protocolo melhorou notavelmento o déficit neurológico e diminuíram a região infartada. Há trabalhos realizados também durante o período crônico,

tentando melhorar o quadro das sequelas pós-isquemia. A estimulação diária do meridiano Du Mai diminui a área infartada, em modelo de isquemia em ratos (Wang *et al.*, 2014). Dessa forma, pode-se concluir que abordagem terapêutica pode ser realizada logo depois da isquemia, ainda no período agudo da lesão, assim como no período crônico, com resultados promissores em ambos protocolos de tratamento. Além disso, é possível ainda um efeito neuroprotetor da acupuntura amenizando as consequências da isquemia, antes da lesão (Ying *et al.*, 2010). De qualquer maneira deve-se especificar os diferentes acupontos, intensidade e frequência, duração da estimulação, repetições e frequência do tratamento em busca dos melhores resultados na prática clínica.

Dados clínicos são prova de que os efeitos da acupuntura são dependentes dos acupontos utilizados, assim como de outras condições. Para determinar as melhores condições que vão gerar os melhores resultados, há a necessidade de estudos empregando as mais diversas condições como desde quais os acupontos, ao comprimento da inserção da agulha, à intensidade e frequência de estimulação. Os efeitos da EA dependentes dos parâmetros de estimulação. Aplicando estimulação elétrica sobre os pontos VG-26 e VG-20 a frequências e intensidades diferentes, pode-se observar diferentes efeitos no fluxo sanguíneo cerebral. A frequência de 40 Hz é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo, com um maior aumento na faixa de 2 a 30 Hz, sendo que frequências maiores de 40 Hz não geram praticamente alterações no fluxo sanguíneo. No que diz

respeito a intensidade, utilizando-se de valores menores que 0,6 mA não há alteração no fluxo sanguíneo, diferente da estimulação na faixa de 1,0 a 1,2 mA geram um grande aumento do fluxo (Ying *et al.*, 2010). Pode-se concluir que o aumento do fluxo sanguíneo por EA é dependente da frequência e da intensidade do estímulo. Dessa forma, assim como para esses dois parâmetros, muito outros devem ser cuidadosamente estudados e escolhidos pelo acupunturista em busca dos melhores resultados para seu paciente.

4 Mecanismos de ação da acupuntura terapêutica na isquemia

4.1 Acupuntura induz aumento do fluxo sanguíneo cerebral

Desde o início dos anos 1980s o eletroencefalograma (EEG) é utilizado para se detectar alterações no fluxo sanguíneo cerebral induzidas por acupuntura (Ying *et al.*, 2010). Fluxometria laser doppler também tem sido muito utilizada para acompanhar os efeitos sobre o fluxo sanguíneo local. Diversos estudos demonstram aumento de fluxo sanguíneo depois de tratamento por acupuntura (Gao *et al.*, 2002; Yang *et al.*, 2014). Outras técnicas de imagem funcional como ressonância magnética funcional ou tomografia

funcional (PET ou SPECT) são também ferramentas para se estudar os efeitos da acupuntura.

Por outro lado, o aumento de fluxo sanguíneo na reperfusão gera mais dano ao SNC, conhecido como lesão pela reperfusão. Ainda assim, a acupuntura (VG-16 e VG-11) demonstrou-se benéfica nesse caso, atenuou o aumento do fluxo sanguíneo no hipocampo durante a reperfusão (hiperemia) (Pang *et al.*, 2003). Dessa forma, o tratamento é capaz de minimizar os efeitos nocivos da reperfusão, como a produção de espécies reativas de oxigênio.

O mecanismo pelo qual a acupuntura ativa/controla o fluxo sanguíneo é ainda desconhecido. Uchida e colaboradores descreveram a importância de vasodilatadores colinérgicos no aumento de fluxo sanguíneo no córtex cerebral. Outro grupo que o aumento de fluxo sanguíneo no hipocampo ocorre pela ativação de receptores nicotínicos. De qualquer maneira, mesmo sem saber o mecanismo do aumento do fluxo, sabe-se que resulta em um efeito benéfico ao SNC.

4.2 Efeito da acupuntura em fatores neuroativos

A acupuntura pode ter efeito sobre muitos neurotransmissores. Os níveis de aminoácidos excitatórios e inibitórios são alterados com o estímulo de alguns acupontos. O AVE isquêmico induz aumento de aminoácidos excitatórios (glutamato), aumento que pode ser

atenuado por acupuntura (Pang *et al.*, 2003). A acupuntura pode ainda apresentar um efeito reduzindo o aumento de aminoácidos inibitórios também são mais liberados com o processo de isquemia.

Outro fator regulado pela acupuntura é a óxido nítrico sintase (NOS). Existem três diferentes formas de NOS: expressa por neurônios (nNOS); endotelial (eNOS), e induzível NOS (iNOS), identificada em certas células do sistema imune. Na isquemia, eNOS apresenta um efeito benéfico, proporcionando a reperfusão, e a iNOS e nNOS reagem com O_2^- e produzem radicais livres que pode agravar o quadro da isquemia. Um estudo de Zhao e colaboradores demonstrou a relação entre EA e NO por Real Time PCR, quando encontraram aumento expressão de NO de depois de estimular os acupontos VG-26 e VG-20, por 1h, iniciando a estimulação 10 min depois da isquemia. Conclui-se que a isquemia gera aumento de NO, que a acupuntura consegue antagonizar, proporcionando níveis basais de NO (Zhao *et al.*, 2000).

Há ainda os fatores relacionados diretamente com a tentativa do organismo em reparar o dano gerado pela isquemia. Diversos fatores neurotróficos e fatores de crescimento apresentam papel benéfico no caso de lesões, bem como de isquemia. A EA pode regular a expressão desses fatores, como FGF, GDNF, BDNF (Schäbitz *et al.*, 2004; Wei *et al.*, 2000). A acupuntura pode ainda regular a expressão de genes de expressão imediata, citocinas e interleucinas, moléculas sinalizadoras de apoptose. Esses fatores vão ter efeito direto na neurogênese (proliferação e diferenciação de

novas células do SN). Todos esses efeitos vão proporcionar proteção e prevenção de morte celular, reduzindo o dano gerado pelo AVE, diminuindo ou recuperando o paciente das sequelas.

5. Questões para fixação

38

Questão (TEAC-2011)

Acerca do tratamento das sequelas de AVC com acupuntura, é verdadeiro afirmar que:

- a) o tratamento se baseia no uso de pontos a distância das áreas comprometidas
- b) os pontos C5 e Ren 22 estão bem indicados para tratar as disfunções da fala.
- c) para as sequelas dos membros, é correto utilizar pontos do lado doente com estimulação fraca e do lado sadio com estimulação forte.
- d) A eletroacupuntura esta formalmente contraindicada no tratamento das seqüelas do AVC, pelo perigo que representa o uso de eletricidade em um Sistema Nervoso já comprometido.

Resposta correta: B

(Fundação UNIVERSA, 2011)

Nas pesquisas em acupuntura, um dos problemas é encontrar uma condição de controle com pouco ou nenhum efeito fisiológico

específico. Nesses casos, algumas das condições de controle podem ser sugeridas. A esse respeito, assinale a alternativa correta.

(A) A inserção de agulhas deve ser feita nos pontos clássicos de acupuntura, e a manipulação deve ser muito suave.

(B) Na técnica conhecida como acupuntura mínima, as agulhas são inseridas em localizações que não sejam as dos pontos clássicos ou dos pontos-gatilho, a uma profundidade de apenas 1 a 2 mm e manipuladas de maneira suave.

(C) A inserção de agulhas deve ser feita nos pontos clássicos de acupuntura, e o estímulo deve ser feito com manipulação vigorosa.

(D) Na técnica de acupuntura mínima, as agulhas são inseridas longe dos pontos clássicos ou dos pontos-gatilho, a uma profundidade de apenas 1 a 2 mm e manipuladas de maneira vigorosa.

(E) A eletroestimulação transcutânea é uma condição de controle nos experimentos com acupuntura que consiste no uso de estimuladores ligados em corrente intermitente entre os eletrodos.

Resposta correta: B

(UNIMED – Belo Horizonte, 2008)

A respeito das evidências da acupuntura, marque a alternativa INCORRETA:

a) Apesar de vários estudos, até o momento, não existe nenhuma prova

rigorosa de que o sistema imunológico responda às diferentes formas de

acupuntura sob diferentes condições.

b) O uso da acupuntura no tratamento da doença vascular periférica dispensa

o tratamento médico convencional.

c) Estudos demonstram a boa eficácia do ponto PC6 no controle de náuseas e

vômitos pós-operatórios.

d) Apesar dos muitos estudos existentes, estudos clínicos adicionais são

necessários para estabelecer com maior precisão o papel da acupuntura

nas clínicas especializadas em alívio da dor.

Resposta correta: B

6. Referências

- BARBER, Philip A. *et al.* - Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 355:9216 (2000) 1670–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.
- CARMICHAEL, S. Thomas - Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. **NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**. . ISSN 1545-5343. 2:3 (2005) 396–409. doi: 10.1602/neurorx.2.3.396.
- GAO, Huanmin *et al.* - The neuroprotective effects of electroacupuncture on focal cerebral ischemia in monkey. **Acupuncture & electro-therapeutics research**. 27:1 (2002) 45–57.
- HOPWOOD, V. *et al.* - Evaluating the efficacy of acupuncture in defined aspects of stroke recovery: A randomised, placebo controlled single blind study. **Journal of Neurology**. . ISSN 03405354. 255:6 (2008) 858–866. doi: 10.1007/s00415-008-0790-1.
- JOHANSSON, B. B. *et al.* - **Acupuncture and transcutaneous nerve stimulation in stroke rehabilitation: a randomized, controlled trial.**

JOHANSSON, K. *et al.* - **Can sensory stimulation improve the functional outcome in stroke patients?**

KANDEL, ER; SCHWARTZ, JH; JESSELL, TM - **Principles of Neural Science**. 4. ed. [S.l.] : McGraw Hill Companies, Inc., 2000

LIU, Wen *et al.* - Electroacupuncture may help motor recovery in chronic stroke survivors: a pilot study. **Journal of rehabilitation research and development**. . ISSN 07487711. 45:4 (2008) 587–595. doi: 10.1682/JRRD.2007.11.0181.

MOSKOWITZ, Michael A.; LO, Eng H.; IADECOLA, Costantino - The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. **Neuron**. . ISSN 08966273. 67:2 (2010) 181–198. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.

NAESER, M. A. *et al.* - Acupuncture in the treatment of paralysis in chronic and acute stroke patients - Improvement correlated with specific CT scan lesion sites. **Acupuncture and Electro-Therapeutics Research**. . ISSN 03601293. 19:4 (1994) 227–249.

PANG, Jinning *et al.* - Electroacupuncture attenuates both glutamate release and hyperemia after transient ischemia in gerbils. **The American journal of Chinese medicine**. . ISSN 0192-415X. 31:2 (2003) 295–303. doi: 10.1142/S0192415X03000977.

PARK, Jongbae *et al.* - Effectiveness of acupuncture for stroke: A systematic review. **Journal of Neurology**. . ISSN 03405354. 248:7 (2001) 558–563. doi: 10.1007/s004150170132.

QIU, Ya-long - Clinical observation on scalp acupuncture combined with rehabilitation training for hemiplegia after stroke. **Journal of**

Acupuncture and Tuina Science. . ISSN 1672-3597. 11:4 (2013) 226–229. doi: 10.1007/s11726-013-0696-z.

SCHÄBITZ, Wolfe Rüdiger *et al.* - Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor Treatment and Forced Arm Use on Functional Motor Recovery after Small Cortical Ischemia. **Stroke.** . ISSN 00392499. 35:4 (2004) 992–997. doi: 10.1161/01.STR.0000119754.85848.0D.

SRIDHARAN, Sapna E. *et al.* - Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country the trivandrum stroke registry. **Stroke.** . ISSN 00392499. 40:4 (2009) 1212–1218. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.531293.

SZE, F. K. H. *et al.* - Does acupuncture have additional value to standard poststroke motor rehabilitation? **Stroke.** . ISSN 00392499. 33:1 (2002) 186–194. doi: 10.1161/hs0102.101815.

SZE, F. K. -h. - Does Acupuncture Improve Motor Recovery After Stroke?: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Stroke.** . ISSN 00392499. 33:11 (2002) 2604–2619. doi: 10.1161/01.STR.0000035908.74261.C9.

THOM, Thomas *et al.* - Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation.** . ISSN 0009-7322. 113:6 (2006) e85–e151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.

WANG, Changpeng *et al.* - Neurotrophic Signaling Factors in Brain Ischemia / Reperfusion Rats: Differential Modulation Pattern

between Single-Time and Multiple Electroacupuncture Stimulation. 2014:2014).

WEI, G. *et al.* - Regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression by electroacupuncture after transient focal cerebral ischemia. **Acupuncture & electro-therapeutics research**. 25:2 (2000) 81–90.

WONG, A. M. *et al.* - **Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic stroke patients.**

YANG, Mingxiao *et al.* - Electroacupuncture stimulation at sub-specific acupoint and non-acupoint induced distinct brain glucose metabolism change in migraineurs: a PET-CT study. **Journal of Translational Medicine**. . ISSN 1479-5876. 12:1 (2014). doi: 10.1186/s12967-014-0351-6.

YING, Xia *et al.* - **Acupuncture Therapy of Neurological Diseases: A Neurobiological View**. Benjing : Tsinghua University Press, 2010

ZHAO, P. *et al.* - Electro-acupuncture attenuates nitric oxide release from rat striatum after transient middle cerebral artery occlusion. **Acupuncture & electro-therapeutics research**. 25:2 (2000) 101–107.

Módulo 3 - Efeito da Acupuntura na Epilepsia

1. Introdução

Foi Hipócrates, o chamado “Pai da Medicina” em torno de 460-375 a.C., talvez influenciado por Atreya, pai da medicina hindu (e que viveu 500 anos antes), quem passou a afirmar que a epilepsia não tinha uma origem divina, sagrada ou demoníaca, mas que o encéfalo era responsável por essa doença. E apenas muitos anos depois, Galeno (129 - em torno de 200 d.C.) fez a primeira classificação de diferentes formas da doença. Os escritos da época foram os primeiros a atribuir causas físicas para as doenças neurológicas, identificando o encéfalo como local-chave para o entendimento do comportamento humano. Apesar das afirmações de Hipócrates e Galeno, as crenças em torno da epilepsia como possessão, maldição ou castigo perpetuaram-se ainda por muito tempo.

Com base em diversos estudos, sabe-se hoje que as epilepsias representam um grupo complexo de distúrbios caracterizados por crises epiléticas espontâneas, recorrentes e paroxísticas (isto é, com início e término abruptos) decorrentes de atividades anômalas do sistema nervoso central (SNC). As crises devem ser recorrentes (duas ou mais) sem nenhuma causa premeditável (Dreifuss e Henriksen, 1989; Fisher *et al.*, 2005; Hauser, Annegers e Kurland, 1993). A disfunção neurológica na fase aguda é chamada de crise epilética, a qual pode manifestar-se por meio de alterações

sensoriais, motoras, vegetativas, emocionais ou cognitivas (Mitchell, 1996; Primavera *et al.*, 1994; Sahota e Stacy, 1993). O evento mais dramático de alguns quadros de epilepsia é a presença de convulsões, manifestações associadas à atividade hipersincrônica e repetitiva de um grupamento de neurônios do córtex cerebral e estruturas subcorticais. Uma diferença fundamental entre crises convulsivas e a epilepsia propriamente dita é que as primeiras são caracterizadas por um fenômeno, a crise, que tende a se manifestar de forma isolada e única, ao passo que a segunda seria um quadro de crises convulsivas espontâneas e recorrentes (Beghi *et al.*, 2005). Crises múltiplas que ocorrem em período de 24 horas são consideradas evento único. Um episódio de status epilepticus é considerado um evento único (Beghi *et al.*, 2005).

2. Epidemiologia das epilepsias

A epilepsia é o mais comum distúrbio neurológico depois de acidente vascular encefálico, sendo um grande problema de saúde pública no mundo que afeta indivíduos de todas as idades (Myint, Staufenberg e Sabanathan, 2006). Uma crise epiléptica pode durar de segundos a minutos, porém a sua repercussão pode durar uma vida. Estima-se que cerca de 3 milhões de brasileiros têm alguma forma de epilepsia e aproximadamente 100 mil casos novos somam-se a cada ano. Pelo menos 50% dos casos começam na infância ou adolescência (Borges *et al.*, 2002; Min e Sander, 2003). A epilepsia,

assim como outros transtornos neurológicos, têm sido encarados mundialmente como um problema de saúde pública. Sua frequência na população assim como suas características clínicas produzem adversidades não somente, ao paciente como também a sua família e à sociedade na qual está inserido. A síndrome epiléptica influencia significativamente a capacidade de trabalho do paciente, sendo que essa capacidade esta intimamente associada ao tipo de crise (Borges *et al.*, 2004; Sander e Shorvon, 1987).

Os portadores de epilepsia sofrem com o estigma, o preconceito, a vergonha e o medo do desconhecido. A epilepsia é uma doença neural caracterizada, sobretudo, por convulsões, que vão desde as quase imperceptíveis até aquelas graves e frequentes. O quadro mais frequente que atinge aproximadamente 40-50% dos pacientes é representado por crises parciais complexas com ou sem generalização secundária (Dichter, 1997). A maioria das crises parciais complexas 70-80% origina-se no lobo temporal, particularmente no hipocampo e na amígdala sendo utilizado o termo epilepsia de lobo temporal (ELT) como qualificação comum para este tipo de manifestação epiléptica. A ELT é a mais frequente em indivíduos adultos e caracteriza-se por crises focais, apresentando ou não generalização secundária, com presença de sinais psíquicos acompanhados por fenômenos motores e déficit de memória, dificultando de maneira importante à integração social dos indivíduos portadores dessa forma de epilepsia (Löscher, 2002).

3. Etiologia das Epilepsias

De acordo com a nova Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy*, ILAE), 2005-2009 esses são os três seguintes termos para possíveis etiologias, ou seja, causa das epilepsias:

48

- a) **Genética:** O conceito de epilepsia genética é, da melhor forma entendida, como o resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido(s) em que as crises são o principal sintoma da doença. O conhecimento sobre contribuições genéticas podem derivar de estudos genéticos moleculares específicos, como em busca de testes diagnósticos moleculares; ou de evidências de um papel central de componentes genéticos familiares, em famílias acometidas por epilepsia. A designação da natureza fundamental do distúrbio como genético não exclui a possibilidade de que fatores do meio ambiente (fora do indivíduo) possam contribuir para a expressão da doença. Nesse caso o componente genético seria somente aumentando a susceptibilidade de desenvolvimento do doença.
- b) **Estrutural/metabólica:** Refere-se a uma condição distinta, estrutural ou metabólica, ou outra doença que

demonstrou estar associada a um substancial aumento do risco de desenvolver epilepsia. Lesões estruturais incluem distúrbios adquiridos como acidente vascular cerebral, trauma, infecção (meningite e encefalite), falta de oxigênio no parto, drogas. Eles também podem ser de origem genética (por exemplo, esclerose tuberosa, malformações do desenvolvimento cortical); no entanto, como compreendido, há um distúrbio anatomico (estrutural) separado interposto entre o defeito genético e a epilepsia.

A maioria das formas de epilepsias é decorrente de uma resposta a algum tipo de lesão no SNC normal, quando um novo estado se desenvolve no qual a circuitaria neuronal se torna hiperexcitável, gerando as crises espontâneas e recorrentes; ou seja, o processo de epileptogênese. Para o estudo do processo de epileptogênese e dessa condição crônica que se sucede existem os modelos crônicos. O processo de epileptogênese é gradual e causado por lesões identificáveis no encéfalo. Em humanos pode ser resultado de insultos cerebrais agudas, como traumas cranioencefálico, acidente vascular encefálico ou infecção (Hermann, Seidenberg e Jones, 2008). Basicamente, durante o processo de epileptogênese ocorre uma modulação entre formação de novas sinapses, estabilização e tentativa de se chegar a homeostasia novamente. Os mecanismos de homeostasia envolvendo a superexpressão de certas proteínas, assim como a liberação maciça

de certos neurotransmissores, acontecem após eventos epileptogênicos (Avedissian *et al.*, 2007).

- c) **Causa desconhecida:** é uma forma neutra para designar que a natureza da causa subjacente é ainda desconhecida; pode haver um defeito genético fundamental, ou pode ser a consequência de um distúrbio separado ainda não reconhecido.

4. Alterações moleculares

Os estudos dos modelos de epilepsias nos proporcionaram muito conhecimento acerca do controle inibitório da excitabilidade encefálica. Uma característica comum a todos os tipos de epilepsia é o persistente aumento de excitabilidade neural que é expresso, ocasionalmente e abruptamente, como uma convulsão (Bonilha *et al.*, 2012). Dessa forma, um aumento do sistema excitatório glutamatérgico e/ou uma diminuição da resposta inibitória GABAérgica parecem ser importantes para o desencadeamento da crise. As características espaço-temporal dos eventos epileptiformes paroxísticos podem ser moduladas por vários neurotransmissores (Thuault *et al.*, 2002; Xiong e Stringer, 2001). Nesse contexto, cabe destacar o glutamato, neurotransmissor mais comum no SNC de mamíferos e mais predominante com ação excitatória, interage com receptores ionotrópicos e metabotrópicos (Hollmann e Heinemann,

1994). O glutamato está envolvido em funções fisiológicas como desenvolvimento, aprendizagem e memória (Ozawa, Kamiya e Tsuzuki, 1998). Vários estudos demonstram que o aumento da liberação de glutamato seja a principal causa para o desequilíbrio entre excitação e inibição, o que contribui para a hiperexcitabilidade neuronal (Raol, Lynch e Brooks-Kayal, 2001).

5. Causa da epilepsia segundo MTC

No conceito da MTC a epilepsia é causada tanto por umidade no Baço/Pancreas e Estômago, quanto por irritação emocional. A umidade pode ser condensada em fleuma mais tarde, e resultar em estagnação da energia do Fígado e retenção de fleuma. Isso desarmozina o Fígado, Baço/Pancreas e Rim, que gera ativação do vento do Fígado e eleva o Yang do Fígado. Por último, fleuma e Qi perturbam a mente e invadem canais, gerando as crises.

O diagnóstico de epilepsia pela MTC é indicado pela presença de Agitação do Vento do Fígado. Filosoficamente, o vento aparece de modo rápido e se modifica de repente, movimenta-se com rapidez e balança as copas das árvores. Da mesma forma, o Vento Interno provoca movimentos involuntários sob a forma de tremores e convulsões, podendo entretanto, causar o oposto, ou seja, rigidez e paralisia. O Vento Interno está relacionado à rebelião do Fígado, uma vez que as convulsões e os tremores são vistos pela MTC como “tremor” dos tendões, que são controlados pelo Fígado.

6. Tratamentos das epilepsias: convencional vs. MTC

O tratamento clínico das epilepsias, até o momento, continua sendo baseado na administração das drogas antiepilépticas (DAE). Nestas últimas décadas ocorreu um considerável progresso na fármaco-terapia das epilepsias, incluindo a introdução de novas DAE, de primeira geração, segunda e até terceira linha, e de formulações melhoradas das drogas mais antigas (Löscher, 2002; Strom, Koh e Frey, 2010). As escolhas entre as drogas, as monoterapias e as combinações vão variar de acordo com os tipos de epilepsias. Em alguns tipos ainda, caso nada de efeito satisfatório, passa a se pensar em outros tratamentos, como o cirúrgico.

A eficácia da Acupuntura na clínica da epilepsia apresenta efeitos que impressionam na história terapêutica. O uso de diferentes técnicas como agulhamento, seleção de acupontos e ervas atuam em cooperação na melhora da clínica. Os primeiros relatos do uso da acupuntura no tratamento de epilepsia estão no livro de Huang Di Nei Juing (Princípios de Medicina Interna do Imperador Amarelo, 475-221 a.C.). O tratamento da epilepsia por acupuntura é baseado na busca do equilíbrio entre *Yin* e *Yang*, extinguindo a convulsão através dos canais do acupontos; modificando a energia vital, sangue e fluido cerebrospinal. Ao longo dos anos, em todas as dinastias, as crises foram categorizadas e para os diferentes tipos de crises, diferentes

combinações de acupontos eram selecionados. As diferentes experiências e receitas foram resumidas na dinastia Ming em vários livros.

Acupuntura é normalmente utilizada para tratar epilepsia em hospitais na China. Muitas das experiências individuais estão reunidas em alguns trabalhos, não só de médicos da China (Wang, 2001, 2001), mas também da Coreia, Japão, Índia (Misra e Singh, 2002), Israel (Gross-Tsur, Lahad e Shalev, 2003), entre outros países. O uso de acupuntura como terapia para epilepsia iniciou-se em 1970 na América.

O princípio da acupuntura no tratamento das epilepsias está em renovar o cérebro, eliminar o vento, limpar a fleuma e restaurar consciencia, usando agulhas nos canais Vaso Conceção (Ren Mai), Vaso Governador (Du Mai), Fígado, Vesícula Biliar e Estomago.

A acupuntura pode ser utilizada para reduzi ou eliminar as crises epilépticas, melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes. A acupuntura pode também reduzir os efeitos colaterais das drogas anti-epilépticas. Os medicamentos são o principal tratamento para epilepsia, mas essas dorgas apresentam muitos efeitos colaterais e reações tóxicas que podem ser amenizados. De qualquer maneira a acupuntura na epilepsia depende do preciso acuponto utilizado, dos métodos de adminstração, tipo de epilepsia da pessoa, assim como outros fatores. Esse tipo de tratamento pode demorar algum tempo para surtir algum efeito, mas, de maneira geral, as evidências demosntram dados positivos em relação a esse

tratamento no que diz respeito a redução do número de crises e intensidade das crises,

Múltiplos métodos são utilizados, incluindo agulhas longas, duração prolongada da punção, acupuntura de escalpo, aurículo acupuntura, estimulação magnética nos acupontos, inserção de drogas e ervas no acupontos. Desses diferentes métodos, alguns estão descritos a seguir:

54

6.1. Acupuntura nos acupontos

Método no qual são utilizadas múltiplos acupontos, especialmente nos canais VG e VC. Em um estudo com 54 casos de pacientes com epilepsia, 34 desses não apresentaram mais crises e 14 deles tiveram uma melhora no quadro, usando VC-15, VG-8, M-DC-9 (Yaoqi), PC-5 e E-40 (Lin, 2001). Alguns outros trabalhos de descrição de casos clínicos também denotam a importância dos pontos nos canais VG e VC para os casos de epilepsia (Ying *et al.*, 2010). Os pontos mais comumente utilizados são VC-15, VG-20, P-11, C-7, B-15, ID-3, VC-14, BP-1, B-62, R-1, VC-12, VG-24, PC-5, PC-8, VG-26, B-63, R-6, VG-14 e TA-10. Dessa forma, os meridianos mais utilizados são: Bexiga, Vaso Governador, Vaso Conceção, Coração, Pulmão, Baço/Pancreas e Rim, além dos canais, Chong, Yinjiao e Yangjiao (Ying *et al.*, 2010).

De acordo com a explicação da MTC há explicação para o uso desses pontos (Ying *et al.*, 2010). VG-26 e VG-20 servem para

eliminar o vento e renovar a mente (cérebro). R-1 nutre a água para conter o Yang. Ao estimular pontos do canal VC e VG-14, ponto de cruzamento de todos os canais Yang, pretende-se equilibrar o Yin e o Yang, e regular a rebelião de Qi. F-3 elimina o vento e E-40 harmoniza o Qi direcionando para baixo, dissolvendo a fleuma e diminuindo o calor. PC-5 revigora o Qi do pericardio e renova a mente.

6.2. Implante de Catgut em acupontos

Catgut são suturas estéreis, absorvíveis, composta por proteínas altamente purificadas (na maior parte de colágeno) de tecido conjuntivo de intestino de ruminantes ou tendão. Na acupuntura são inseridos (subcutâneamente) em acupontos e estimulam o local por serem proteínas heterógenas. Em busca de um tratamento para crises epilépticas paroxísticas foram utilizados catgut nos pontos: VG-14, VG-8, E-40 e alguns outros pontos. Desse estudo, tanto os pacientes tratados com drogas anti-epilépticas, quanto os tratados com catgut apresentaram melhora no quadro de crises (Zhuang, Zhang e Li, 2006). Implantes de catgut em pontos do canal VG apresentam resultados eficientes no tratamento de epilepsia. Xu e colaboradores utilizaram: VG-16, VG-14, M-DC-9 (Yaoqi), como pontos principais e alguns subsidiários, VG-13 e VG-8. Nesse estudo 60 pessoas receberam tratamento, dessas 31 não apresentaram mais crises, 14 melhoram seus quadros

significativamente e 12 tiveram pouco melhora (Xu, 2002). No geral, os estudos demonstram resultados benéficos do uso da acupuntura nos casos de epilepsia.

6.3. Acupuntura e ervas chinesas

56

A Acupuntura é comumente utilizada, na clínica, em associação com ervas chinesas. Com a utilização de acupuntura nos pontos: VG-20, VG-16, VB-20, VG-14, VG-13, VG-1, VC-15, F-3 e R-6; em associação com diferentes anticonvulsivantes: todo o escorpião, pele de cobra, *Acorus tatarinowii* Schott, *Pheretima aspergillum*, lagarto doméstico entre outros, encontrou-se resultados muito satisfatórios aos pacientes, que em geral melhoram (Xing e Hu, 1999).

7. Mecanismo da acupuntura na inibição da epilepsia

Há muitos dados promissores com o uso da acupuntura no controle de crises epiléticas. Da observação do eletroencefalograma antes e depois da acupuntura de pacientes com epilepsia, em 60% deles manifestaram assincronismo, ou seja, redução ou ausencia de descargas epiléticas, principalmente com o uso dos pontos C-7, F-3 e área motora do crânio. A acupuntura em alguns pontos prolonga a latência de crises epiléticas (Zhang, 1998). Entretanto, pouco se sabe sobre como o controle das crises é realiado pelos estímulos da acupuntura.

Para entender melhor o mecanismo de ação, modelos animais de epilepsia são utilizados. Há estudos com ratos, camundongos, coelhos, e para todos a acupuntura diminuiu ocorrencia de crises epiléticas de maneira de consistente eficiência, usando diferentes pontos dos Vaso Governador (VG) (Ying *et al.*, 2010). Em modelo animals de indução de epilepsia por estimulação elétrica, os pontos VH-20, VG-14 e VG-8 significativamente reduziram a amplitude média e máxima da onda do EEG, assim como a frequencia da descarga, quando o animais recebeu o estímulo elétrico (Zhou YL, 1999). Como o uso de modelo de pentilenotetrazol, a acupuntura (EA) foi capaz de suprimir descargars pico-onda do EEG. Nesse estudo foi utilizado EA em VG-6 e VG-14, sendo que a estimulação a 80 Hz apresentou o melhor efeito protetor (Wu *et al.*, 2000).

7.1. Efeito da acupuntura em aminoácidos excitatórios e inibitórios

Como dito na introdução, um aumento do sistema excitatório e/ou uma diminuição da resposta inibitória GABAérgica parecem ser importantes para o desencadeamento da crise. Cavalheiro e colaboradores observaram que em roedores com crises epilépticas induzidas por pilocarpina ocorrem alterações nas concentrações de glutamato e de GABA (Cavalheiro *et al.*, 1994). Alterações no transportador de glutamato ou mesmo a deficiência na captação de glutamato também podem desempenhar um papel importante na epileptogênese (processo quando ocorrem alterações anatomomorfológicas que resultam em uma substrato estrutural em condição epiléptica) (Rothstein *et al.*, 1996). Além disso, o bloqueio do receptor AMPA pode prevenir os processos de apoptose e necrose gerados por excitotoxicidade neuronal durante a ativação excessiva de neurônios glutamatérgicos (Szénási *et al.*, 2008). Todos esses fatos corroboram com a idéia de que o aumento da atividade do sistema excitatório e/ou uma diminuição da resposta inibitória são importantes para o desencadeamento da crise (Faingold, 2002; Mody e MacDonald, 1995).

O glutamato pode gerar um efeito de hiperexcitabilidade tanto em receptores ionotrópicos quanto em metabotrópicos. Os receptores metabotrópicos glutamatérgicos (mGluR) são acoplados

à proteína G com associação a vias de segundos mensageiros e sabe-se que as diferentes isoformas dos receptores podem conferir alterações funcionais na especificidade de interação com proteína G (Conn e Pin, 1997). Estudos *in vitro* demonstraram que agonistas de mGluRI (mGluR1 e mGluR5) promovem atividade convulsiva, enquanto os de mGluRII e mGluRIII são considerados antiepileptogênicos (Bianchi *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 1999). A excitabilidade dos neurônios hipocampais é modulada diretamente pelo grupo mGluRI (Gereau e Conn, 1995; Thuault *et al.*, 2002) acoplados a vários canais de cálcio, potássio e canais catiônicos não seletivos (Gereau e Conn, 1995; Guérineau, Gähwiler e Gerber, 1994). Por outro lado, acredita-se que mGluRI pré-sinápticos suprimem liberação de neurotransmissores em várias regiões (Pin e Duvoisin, 1995) pela inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem (Takahashi e Hashimoto, 1996) e/ou interferindo diretamente na liberação do sistema glutamatérgico (Sanziani, Gähwiler e Thompson, 1995). Esta combinação de efeitos pode agir no sentido de aumentar as unidades de rede excitatórias principalmente na parte do circuito do hipocampo.

Em modelo de indução de epilepsia por kindling por pentilenotetrazol, animais foram tratados com EA em VG-20 e VB-20 por 30 minutos a 100 Hz, 6 mA, um vez por semana, gerou diminuição de glutamato e aumento de GABA e alanina quando comparados aos animais epiléticos não tratados com acupuntura (Yang *et al.*, 2002).

Taurina é um outro aminoácido muito abundante no SNC, apresentando estrutura semelhante à glicina e ao GABA. Há dados indicando que a taurina é capaz de suprimir descargas epileptiformes em ensaios *in vitro* (Kirchner *et al.*, 2003), assim como *in vivo* em modelo animais de epiepsia induzida por ácido caínico (Idrissi, El *et al.*, 2003). Dada a relação protetora de crises da taurina, associado ao efeito da acupuntura, observa-se um efeito sinérgico nessa proteção (Li *et al.*, 2005). Há estudos que demonstram que auriculo terapia (Shu, Liu e Huang, 2004) é capaz de aumentar os níveis de taurina, assim como EA (Wang e Cheng, 1994); ambos efeitos observados em modelos animais de indução de epilepsia. Por fim, pode-se concluir que a acupuntura, mais especificamente a EA é capaz de diminuir de maneira geral aminoácidos excitatórios.

7.2. Efeito da acupuntura sobre neuropeptídeos

Além dos aminoácidos, á outros fatores reguladores, capazes de atuar na regulação de neuropeptídeos, como: colecistocinina, somatostatina, encefalina, dinorfina (Mazarati e Wasterlain, 2002).

Colecistocinina: Há um aumento de colecistocinina em condição epiléptica, em certas regiões do hipocampo, como foi observado no modelo de crise induzida por penicilina. A EA é capaz de atenuar esse aumento, assim como minimizar as as crises e as alterações de EEG (Yang, Wang e Cheng, 1996).

Somatostatina: É um fator de inibição da liberação de somatotropina, apresentando um importante papel no controle de crises parciais complexas, inibindo a circuitaria hipocampal (Vezzani e Hoyer, 1999). Auriculoterapia é capaz de diminuir RNAm de somatostatina em diversas regiões do encéfalo, além de inibir atividade epileptiforme (Liu, Huang e Li, 1998).

Opióides endógenos: O aumento de encefalinas em várias regiões, principalmente do complexo hipocampal gerado com a indução de epilepsia por penicilina é amenizado pelo tratamento com acupuntura em VG-16 e VG-8. Oposto ao efeito da dinorfina que diminui na condição de epilepsia induzida por penicilina e é elevado com o tratamento de acupuntura (Wang e Cheng, 1994).

7.3. Efeito da Acupuntura no Óxido Nítrico

O óxido nítrico apresenta um importante papel na epilepsia, modulando para menos os níveis de Mg^{2+} , os baixos níveis de Mg^{2+} induzem atividade epileptiforme (Schuchmann *et al.*, 2002). A concentração de NO aumenta com a indução de estado epiléptico por penicilina, entretanto, quando os ratos são tratados com acupuntura, há uma diminuição dos níveis de NO, assim como uma melhora do espectro total do EEG (Huang *et al.*, 1999). Entretanto, diferentes isoformas de óxido nítrico sintase (NOS), apresentam diferentes funções na atividade anticonvulsivante. A acupuntura diminui os níveis de óxido nítrico neuronal e indutor de

óxido nítrico sintase, mas não apresenta efeito no óxido nítrico sintase epitelial (Yang, Huang e Cheng, 2000).

7.4. Efeito da acupuntura em outros fatores

62

Além dos fatores já citados, há ainda outras substâncias neuroativas envolvidas na modulação pela acupuntura, como c-fos, c-jun, cAMP, cGMP, melatonina. Todos eles de alguma maneira modula os efeitos da acupuntura no organismo.

Deve ser destacado que entendimento do mecanismo de ação da acupuntura para tratar epilepsia ainda está nos primórdios, necessitando ainda de muitas respostas.

8. Questões para fixação

Questão – (Concurso Público – PREFEITURA DE ARAPIRACA / CARGO: Acupunturista 2013)

Os canais de energia tendinomusculares não seguem a alternância do Yang e do Yin nem a relação interior-exterior, mas sim o sistema de união conhecido como “união dos 3 Yin e dos 3 Yang”. Diante disso, qual o ponto que une os três canais de energia tendinomusculares yang da mão?

- A) ID18 (Quanliao).
- B) VC2 (Qugu).
- C) VB22 (Yuanze).
- D) VB13 (Benshen).

E) VC4 (Guanyuan).

Resposta correta: D

(UNIMED, Belo Horizonte, 2008)

De acordo com a Medicina Tradicional Chinesa pode-se afirmar, EXCETO:

a) A paralisia facial é conseqüente à agressão pelo vento e ao frio de origem

externa que rompem a circulação do Qi e do sangue impedindo que os

vasos e os músculos recebam nutrição e umedecimento.

b) A epilepsia está relacionada geralmente ao rim e yin de fígado deficientes. A

lesão do yin dos rins faz o vento interior subir no fígado e mucosidade

rebelar-se ascendentemente.

c) A neuralgia do Trigêmeo é ocasionada pelo frio e umidade que fazem

obstruir o fluxo de Qi e do sangue nos canais de energia.

d) AVC tem sua etiologia geralmente relacionada a um desequilíbrio do yin e

do yang em que o rim ou fígado deficiente é incapaz de conter o yang do

fígado.

Resposta correta: C

9. Referências

64

AVEDISSIAN, Marcelo *et al.* - Hippocampal gene expression analysis using the ORESTES methodology shows that homer 1a mRNA is upregulated in the acute period of the pilocarpine epilepsy model. **Hippocampus**. . ISSN 1050-9631. 17:2 (2007) 130–6. doi: 10.1002/hipo.20248.

BEGHI, Ettore *et al.* - Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**. 46:10 (2005) 1698–1699; author reply 1701–1702.

BIANCHI, Riccardo *et al.* - Cellular plasticity for group I mGluR-mediated epileptogenesis. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**. . ISSN 1529-2401. 29:11 (2009) 3497–507. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5447-08.2009.

BONILHA, Leonardo *et al.* - Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**. . ISSN 1468-330X. 83:9 (2012) 903–9. doi: 10.1136/jnnp-2012-302476.

BORGES, Moacir Alves *et al.* - Prevalence of epilepsy in Bakairi indians from Mato Grosso State, Brazil. **Arquivos de neuropsiquiatria**. 60:1 (2002) 80–85.

BORGES, Moacir Alves *et al.* - Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arquivos de neuropsiquiatria**. 62:2A (2004) 199–204.

CAVALHEIRO, E. A. *et al.* - Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. **Epilepsia**. . ISSN 0013-9580. 35:1 (1994) 1–11.

CONN, P. J.; PIN, J. P. - Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. **Annual review of pharmacology and toxicology**. . ISSN 0362-1642. 37:1997) 205–37. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205.

DICHTER, M. A. - Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. **Epilepsia**. 38 Suppl 9:s9 (1997) S2–S6.

DREIFUSS, F. E.; HENRIKSEN, O. - Classification of epileptic seizures and the epilepsies. **Acta neurologica Scandinavica Supplementum**. 36:2 (1989) 265–279.

FAINGOLD, Carl L. - Role of GABA abnormalities in the inferior colliculus pathophysiology - audiogenic seizures. **Hearing research**. . ISSN 0378-5955. 168:1-2 (2002) 223–37.

FISHER, Robert S. *et al.* - Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. **Epilepsia**. 46:6 (2005) 470–472.

GEREAU, R. W.; CONN, P. J. - Multiple presynaptic metabotropic glutamate receptors modulate excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal area CA1. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**. . ISSN 0270-6474. 15:10 (1995) 6879–89.

GROSS-TSUR, Varda; LAHAD, Amnon; SHALEV, Ruth S. - Use of complementary medicine in children with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. **Pediatric Neurology**. . ISSN 08878994. 29:1 (2003) 53–55. doi: 10.1016/S0887-8994(03)00027-4.

GUÉRINEAU, N. C.; GÄHWILER, B. H.; GERBER, U. - Reduction of resting K⁺ current by metabotropic glutamate and muscarinic receptors in rat CA3 cells: mediation by G-proteins. **The Journal of physiology**. . ISSN 0022-3751. 474:1 (1994) 27–33.

HAUSER, W. A.; ANNEGERS, J. F.; KURLAND, L. T. - Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. **Epilepsia**. . ISSN 00139580. 34:3 (1993) 453–68.

HERMANN, Bruce; SEIDENBERG, Michael; JONES, Jana - The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? **Lancet neurology**. . ISSN 1474-4422. 7:2 (2008) 151–60. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70018-8.

HOLLMANN, M.; HEINEMANN, S. - Cloned glutamate receptors. **Annual review of neuroscience**. . ISSN 0147-006X. 17:1994) 31–108. doi: 10.1146/annurev.ne.17.030194.000335.

HUANG, Z. N. *et al.* - Effect of electroacupuncture and 7-NI on penicillin-induced epilepsy and their relation with intrahippocampal NO changes. **Sheng li xue bao: [Acta physiologica Sinica]**. . ISSN 03710874. 51:5 (1999) 508–514.

IDRISSI, Abdeslem EL *et al.* - Prevention of epileptic seizures by taurine. **Advances in experimental medicine and biology**. . ISSN 0065-2598. 526:2003) 515–525.

KIRCHNER, Anne *et al.* - Effects of taurine and glycine on epileptiform activity induced by removal of Mg²⁺ in combined rat entorhinal cortex-hippocampal slices. **Epilepsia**. . ISSN 00139580. 44:9 (2003) 1145–1152. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.01603.x.

LI, Qing *et al.* - Involvement of taurine in penicillin-induced epilepsy and anti-convulsion of acupuncture: A preliminary report. **Acupuncture and Electro-Therapeutics Research**. . ISSN 03601293. 30:1-2 (2005) 1–14.

LIN, H. - Research approaches of acupuncture treatment on epilepsy (in Chinese). **J Traditional Chinese Medicine**. 18:2001) 55–56.

LIU, RY; HUANG, XF; LI, KY - Changes of somatostatin mRNA in rat frontal brain after penicillin induced epilepsy and ear acupuncture. **Chinese J of Histochemistry**. 7:1998) 271–275.

LÖSCHER, Wolfgang - Current status and future directions in the pharmacotherapy. **Trends in Pharmacological Sciences**. . ISSN 01656147. 23:3 (2002) 113–118.

MAZARATI, Andrey M.; WASTERLAIN, Claude G. - Anticonvulsant effects of four neuropeptides in the rat hippocampus during self-sustaining status epilepticus. **Neuroscience Letters**. . ISSN 03043940. 331:2 (2002) 123–127. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00847-9.

MIN, LL; SANDER, Jwas - National demonstration project on epilepsy in Brazil. **Arquivos de neuropsiquiatria**. 61:1 (2003) 153–156.

MISRA, Surendra; SINGH, N. N. - Management of status epilepticus. **Journal of the Indian Medical Association**. . ISSN 00195847. 100:5 (2002) 299–303.

MITCHELL, W. G. - Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment. **Epilepsia**. 37 Suppl 1:1996) S74–S80.

MODY, I.; MACDONALD, J. F. - NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca²⁺ release. **Trends in pharmacological sciences**. . ISSN 0165-6147. 16:10 (1995) 356–9.

MYINT, P. K.; STAUFENBERG, E. F. A.; SABANATHAN, K. - Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. **Postgraduate Medical Journal**. 82:971 (2006) 568–572.

OZAWA, S.; KAMIYA, H.; TSUZUKI, K. - Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. **Progress in neurobiology**. . ISSN 0301-0082. 54:5 (1998) 581–618.

PIN, J. P.; DUVOISIN, R. - The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. **Neuropharmacology**. . ISSN 0028-3908. 34:1 (1995) 1–26.

PRIMAVERA, A. *et al.* - Nonconvulsive status epilepticus as a cause of confusion in later life: a report of 5 cases. **Neuropsychobiology**. 30:2-3 (1994) 148–152.

RAOL, Y. H.; LYNCH, D. R.; BROOKS-KAYAL, A. R. - Role of excitatory amino acids in developmental epilepsies. **Mental retardation and developmental disabilities research reviews**. . ISSN 1080-4013. 7:4 (2001) 254–60. doi: 10.1002/mrdd.1035.

ROTHSTEIN, J. D. *et al.* - Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. **Neuron**. . ISSN 0896-6273. 16:3 (1996) 675–86.

SAHOTA, P. K.; STACY, M. A. - Pain as a manifestation of seizure disorder. *Clinical Electroencephalography and Neuroscience Journal*, 1993.

SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. - Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. 50:7 (1987) 829–839.

SCANZIANI, M.; GAHWILER, B. H.; THOMPSON, S. M. - Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission by muscarinic and metabotropic glutamate receptor activation in the hippocampus: are

Ca²⁺ channels involved? **Neuropharmacology**. . ISSN 0028-3908. 34:11 (1995) 1549–57.

SCHUCHMANN, Sebastian *et al.* - Nitric oxide modulates low-Mg²⁺-induced epileptiform activity in rat hippocampal-entorhinal cortex slices. **Neurobiology of disease**. . ISSN 0969-9961. 11:1 (2002) 96–105. doi: 10.1006/nbdi.2002.0533.

SHU, Jia; LIU, Rong Yu; HUANG, Xian Fen - The effects of ear-point stimulation on the contents of somatostatin and amino acid neurotransmitters in brain of rat with experimental seizure. **Acupuncture and Electro-Therapeutics Research**. . ISSN 03601293. 29:1-2 (2004) 43–51.

STROM, Laura A.; KOH, Susan; FREY, Lauren - New antiepileptic drugs: lacosamide, rufinamide, and vigabatrin. **Current Treatment Options in Neurology**. 12:4 (2010) 287–299.

SZÉNÁSI, Gábor *et al.* - 2,3-benzodiazepine-type AMPA receptor antagonists and their neuroprotective effects. **Neurochemistry international**. . ISSN 0197-0186. 52:1-2 (2008) 166–83. doi: 10.1016/j.neuint.2007.07.002.

TAKAHASHI, M.; HASHIMOTO, M. - Lowering extracellular Na⁺ concentration causes NMDA receptor-mediated neuronal death in cultured rat hippocampal slices. **Brain research**. . ISSN 0006-8993. 735:1 (1996) 1–8.

THUAULT, Sébastien J. *et al.* - Group I mGluRs modulate the pattern of non-synaptic epileptiform activity in the hippocampus. **Neuropharmacology**. . ISSN 0028-3908. 43:2 (2002) 141–6.

VEZZANI, Annamaria; HOYER, Daniel - Brain somatostatin: A candidate inhibitory role in seizures and epileptogenesis. **European Journal of Neuroscience**. . ISSN 0953816X. 11:11 (1999) 3767–3776. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00838.x.

WANG, B. E.; CHENG, J. S. - Alteration of dynorphin1-8 and leu-enkephalin in rat hippocampus during seizure and electroacupuncture. **Zhongguo yao li xue bao = Acta pharmacologica Sinica**. . ISSN 02539756. 15:2 (1994) 155–157.

WANG, BE; CHENG, JS - Changes of hippocampal amino acids levels and NMDA receptor during epilepsy and electroacupuncture. **Acta Academiae Medicine Shanghai**. 21:1994) 10–13.

WANG, MJ - Dr. Shao Jingming's experience on treating mindful disease (in Chinese). **J Beijing University of TCM**. 24:2001) 73 – 74.

WANG, MJ - 120 cases of acupuncture treatment on three acupoints of the back during epilepsy. **Shanghai J Acu mox**. 20:2001) 20–10.

WONG, R. K. *et al.* - Role of metabotropic glutamate receptors in epilepsy. **Advances in neurology**. . ISSN 0091-3952. 79:1999) 685–98.

WU, DZ *et al.* - Experimental study on suppression of Petit Mal epilepsy by electro acupuncture in rats. **Shanghai J Acu mox**. 19:2000) 39–41.

XING, GS; HU, SJ - 19 cases of epileptic treatment using acupuncture plus anticonvulsant drugs. **Clinical J Acupuncture**. 15:1999) 13–14.

XIONG, Z. Q.; STRINGER, J. L. - Prolonged bursts occur in normal calcium in hippocampal slices after raising excitability and blocking synaptic transmission. **Journal of neurophysiology**. . ISSN 0022-3077. 86:5 (2001) 2625–8.

XU, F. - Efficacy investigation of treatment on 60 cases of epilepsy using catgut implantation at Du channel acupoints. **BBS of Chinese Medicine**. 10:2002) 12–18.

YANG, F. *et al.* - Effect of electroacupuncture on the contents of amino acids in the brain in PTZ kindled epilepsy rats. **Acupuncture Research**. 27:2002) 174–176.

YANG, R.; HUANG, ZN; CHENG, JS - Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. **Acup & Electro Ther Res**,. 25:2000) 137–143.

YANG, R.; WANG, B.; CHENG, J. - Effect of electroacupuncture on cholecystokinin gene expression in rat hippocampus during penicillin-induced epileptic seizure. **Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]**. . ISSN 10000607. 21:2 (1996) 62–66.

YING, Xia *et al.* - **Acupuncture Therapy of Neurological Diseases: A Neurobiological View.** Benjing : Tsinghua University Press, 2010

ZHANG, R. - **Therapeutal Collection of Incontractable Diseases Using Traditional Chinese Medicine.** Shanghai : Wei Hui Press, 1998

ZHOU YL - Experimental study of acupuncture on rat electroencephaologram during epilepsy. **Chinese Medical J Fundamental Chinese Medicine.** 5:1999) 48–49.

ZHUANG, LX; ZHANG, J.; LI, YZ - Clinical observation on catgut implantation at acupoint for treatment of general paroxysmal epilepsy. **Chinese Acupuncture.** 26:2006) 611–613.

Módulo 4 - Efeito benéficos da Acupuntura na Depressão

1. Introdução

O distúrbio do humor mais comum, a depressão unipolar, foi descrito no séc. V a.C. por Hipócrates. Na visão hipocrática, imaginava-se que os sentimentos (humores) dependiam do balanço entre quatro humores: sangue, fleuma, bile amarela e bile preta. Acreditava-se que um excesso de bile preta (do grego, melâncolia) causasse a depressão. Realmente, hoje em dia sabe-se que a depressão não é somente um estado de sentimento, mas apresenta alterações anatómicas. Em estudo com ressonância magnética funcional definiram uma anormalidade anatômica do córtex pré-frontal ventral ao joelho do corpo caloso. Os pacientes, durante a fase depressiva, apresentam reduzida atividade nessa região. Essa redução é decorrente da redução do volume da substância cinzenta do córtex pré-frontal (Kandel, Schwartz e Jessell, 2000).

Depressão é uma grave e comum desordem psicológica, que pode afetar pessoas de todas as idades. A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população em geral; estima-se que acometa 3% a 5% desta. Já em populações clínicas, a incidência é ainda maior, uma vez que a depressão é encontrada em 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e 9% a 16% de internados (Katon, Sullivan e Walker, 2001). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a depressão é a segunda maior doença incapacitante depois de acidente vascular encefálico.

Depressão é uma real condição médica, diferente do que se costuma dizer com “estou depressivo”, mas é sim uma doença que envolve o corpo, mente e pensamentos. Os pacientes apresentam humor depressivo, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa, baixa auto-confiança, distúrbio de sono e do apetite, perda de energia e da capacidade de concentração. Dessa forma, a depressão interfere na rotina do paciente, interrompendo a vida profissional, social e familiar; lidar com coisas simples da vida depende de um enorme esforço, gerando sofrimento ao paciente a aos que com ele se importam. Todos esses fatores geram sentimento de tristeza e falta de esperança, afetando a maneira como a pessoa come e dorme, e os sentimentos dela em relação às coisas e às pessoas. Episódios depressivos podem durar semanas, meses ou anos (Katon, Sullivan e Walker, 2001).

O tratamento inclui medicamentos e psicoterapia. Em casos leves, o paciente consegue se recuperar somente com psicoterapia, mas em casos moderados ou de depressão profunda, o paciente deve ser submetido à associação de psicoterapia e o uso de medicamentos. Para casos grave depressão profunda ou para pacientes que não podem fazer uso dos medicamentos a terapia eletroconvulsiva é recomendada. As medicações antidepressivas exercem diversos efeitos, além da melhora do quadro da depressão. Um dos principais efeitos colaterais é o aumento do risco de complicações cardiovasculares por possuírem propriedades cardiotóxicas, mesmo em níveis terapêuticos (Gieteling *et al.*, 1998).

As drogas efetivas no tratamento da depressão agem primariamente nos sistemas serotoninérgicos do encéfalo, mas também nos noradrenérgicos. As vias serotoninérgicas possuem sua origem nos núcleos da rafe no tronco encefálico. As células das partes rostrais desses núcleos projetam-se para o prosencéfalo, projetando-se para centenas de células alvo (Kandel, Schwartz e Jessell, 2000).

Dessa forma, há a necessidade de uma forma mais segura, efetiva e acessível para os pacientes. A Medicina Tradicional Chinesa é uma alternativa para esses pacientes. Entretanto, a acupuntura funciona para acupuntura? Esse capítulo resume as práticas terapêuticas descritas da acupuntura para a depressão e os mecanismos de ação propostos.

2. Testes clínicos

Serão aqui discutidos alguns exemplos de casos clínicos e tratamentos da depressão pela Medicina Tradicional Chinesa, assim como os acupontos mais comumente utilizados.

2.1 Acupuntura como terapia isolada na depressão

Em estudo com pacientes em quadro moderado a severo, tratados com VG-20, Anmian, Sishencong, Yintang, VB-20, C-7, PC-5, IG-4, F-3, BP-6, VB-40, VB-8 e E36, e outros pontos auxiliares

para regular a mente e aliviar a depressão, houve uma melhora do quadro do paciente qualificada por pela escala de Hamilton para Depressão (HAMD) (Li e Liu, 2007). Um dos mais recentes artigos, que ganhou destaque nos últimos anos no assunto, decreve um grande estudo clínico, de multi-centros de tratamento, realizado em duplo-cego na China, para tratar depressão (Fu *et al.*, 2008). Nesse trabalho, um total de 440 pacientes com depressão neurótica, um subtipo de depressão gerada por fatores exógenos (trauma, perda, frustração). O efeito dos pontos IG-4, VG-20, F-3, Yintang e auriculoterapia foi comparando aos pacientes que receberam agulhamento em locais que não são acupontos e pacientes com terapia medicamentosa (fluoxetina). A acupuntura melhorou o quadro de depressão assim como o grupo em terapia medicamentosa, mas sem gerar efeitos colaterais (Fu *et al.*, 2008). Demonstra-se, assim, os efeitos positivos da acupuntura, com evidências sólidas, sem a desvantagens dos efeitos colaterais medicamentosos.

Assim como esses trabalhos, há muitos outros. A EA, adminstrada em VG-20, Yintang e outros pontos auxiliares gera eficácia terapêutica avaliada por HAMD, dentre outros métodos (Han, Li e Luo, 2002; Han *et al.*, 2004). A estimulação de outros pontos como: B-18, B-23, B-15, E-36, BP-6, VG-24, VB-13, Sishencong e outros pontos auxiliares melhorou o quadro de depressão da síndrome climatérica em mulheres, avaliadas por HAMD, além de aumentar seus níveis de dopamina, norepinefrina e

serotonina do sangue (Zhou e Wu, 2007). Essas evidências ainda necessitam de mais investigações, mas, de qualquer forma, são dados promissores.

Um subtipo de depressão é a depressão secundária, como comorbidade associada a alguma outra condição, como é o caso da depressão após AVE. Dong e colaboradores realizaram um estudo com 108 pacientes, distribuídos em 3 grupos: tratados com eletroacupuntura em acupontos, tratados com agulhamento com estimulação elétrica em locais que não são acupontos e tratados com fluoxetina. Depois de 30 dias de tratamento, o grupo tratado com EA apresentou valores de HAMD (assim como de outro meio de avaliação) melhores que os outros dois grupos (Dong *et al.*, 2007). Zhang e colaboradores também encontraram efeitos terapêuticos semelhantes comparando os tratamentos por fluoxetina como grupo medicamentoso e o tratamento por acupuntura em PC-6, VG-26, BP-6, VG-20 e C-7 (Zhang, 2005). Em outro trabalho, o tratamento com prozac-20 foi comparado ao tratamento por acupuntura-moxabustão em Sishencong, Anmian, PC-6, C-7, E-36, BP-6, F-3, R-6 e B-62. Novamente, os dois grupos tratados apresentaram melhora no quadro depressivo (Liu, Zhao e Xi, 2006). Baseado nesses trabalhos, apesar deles terem utilizados diferentes tipos de tratamentos e diferentes acupontos, os resultados dão embasamento clínico para os efeitos benéficos da acupuntura na depressão pós-acidente vascular encefálico.

Grandes estudos de multi-centros, com o já descrito anteriormente de Fu e colaboradores (Fu *et al.*, 2008), têm sido realizados para dar mais força e credibilidade ao uso da acupuntura na clínica. Um grande estudo clínico, desenvolvido por 10 anos por um grupo de pesquisadores da University of Arizona, analisaram a eficiência da acupuntura na depressão profunda (major depressive disorder, MDD). Em 1998, esse grupo publicou seus primeiros dados, que deu origem ao primeiro artigo da literatura ocidental, com distribuição aleatória dos pacientes, controlado, analisado em duplo-cego, e demonstrando eficiência terapêutica para a acupuntura no tratamento da depressão (Allen, Schnyer e Hitt, 1998). Em continuidade, em 2006 publicaram outro trabalho, mas que não demonstrou diferenças significativas entre os tratados com acupuntura em relação aos sem intervenção. Demonstrando que o uso da acupuntura com monoterapia para a depressão profunda não está estabelecido, não excluindo a necessidade da associação com medicamento (Allen *et al.*, 2006).

2.2 Acupuntura associada a outras terapias

O uso somente da acupuntura para tratar depressão de leve a moderada pode ser uma boa opção, mas a combinação com tratamento medicamentoso para a depressão profunda, ainda é a melhor opção, de acordo com a Chinese Traditional Medical Society. Alguns estudos chineses comparam o uso da acupuntura em

combinação com o uso de ervas chinesas, entretanto, há também estudo comparando com o uso de fármacos convencionais. Em estudo usando da associação de acupuntura (VG-20, VG-24, Yintang, VG-26, Anmian, VC-17, PC-6, PC-7, C-7 e F-3) ao tratamento medicamentoso (ervas chinesas), foi observado um efeito sinérgico ao medicamento (He, Zhang e Tang, 2007). Comparando os efeitos da EA (pontos dominantes: VG-20 e Yintang, e pontos auxiliares: PC-6, TA-5, C-7, IG-4, F-3, E-36, E-40, BP-6, P-9, entre outros) associada ao uso de paroxetina, encontrou-se melhores efeitos no grupo tratado com ambas terapias, que no grupo que recebeu somente paroxetina, diminuindo os efeitos colaterais e acelerando os efeitos iniciais (Zhang *et al.*, 2007). A acupuntura associada à fluoxetina também foi capaz de minimizar os efeitos colaterais da droga (Lin *et al.*, 2005). Conclui-se que há um resultado promissor para o uso de acupuntura em combinação com a terapia medicamentosa, entretanto, ainda há a necessidade de mais estudos controlados e bem desenhados, em larga escala, abrangendo multi-centros de clínicas terapêuticas.

3. Mecanismos de ação da acupuntura

Tem havido um aumento considerável de estudos abordando depressão e modulação de neurotransmissores no SNC com o uso de acupuntura. Serão aqui citados alguns desses trabalhos.

3.1 Efeito da acupuntura nos neurotransmissores

Para investigar os efeitos da acupuntura sobre os neurotransmissores são utilizados modelos animais de depressão. Os sintomas da depressão em humanos são muito difíceis de reproduzir em animais de laboratório. Entretanto, existe a hipótese de que algumas espécies de animais podem exibir alterações do comportamento do tipo depressivo (depression-like). Vários modelos experimentais têm sido validados para o estudo do comportamento depressivo, principalmente em roedores. Em geral, os animais são expostos a um evento estressante inescapável e no dia seguinte o comportamento deste animal submetido ao mesmo contexto do evento estressante é avaliado. Dentre os testes disponíveis, o teste do nado forçado é o mais utilizado. Há ainda outros modelos como, por exemplo: confronto, isolamento e interação social (modelos de estresse psicossocial) também são utilizados. Inúmeras evidências favorecem a hipótese de que a neurotransmissão serotoninérgica seja sensível a diferentes estresses e que esteja envolvida com os processos de adaptação a eventos aversivos (Joca, Padovan e Guimarães, 2003).

Há muitos trabalhos, principalmente chineses, analisando os efeitos da acupuntura em modelos animais de depressão. Ratos, submetidos ao modelo de depressão, foram tratados com EA em VG-20 e Yintang e analisados quanto aos níveis de serotonina e

noradrenalina e seus metabólitos no hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal. Observou-se que depois da EA os níveis dos metabólitos retornaram os níveis basais, menores que dos animais em modelos de depressão sem tratamento, e os aumentou os níveis de serotonina e noradrenalina; gerando assim um efeito antidepressivo (Qiu e Shi, 2002). Não só os neurotransmissores são modulados pela acupuntura, mas também os receptores de serotonina (Sun *et al.*, 2003), apresentam importante papel em restaurar o equilíbrio.

3.2 Efeito da acupuntura no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

A atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é governada pela secreção de hormônio liberador corticotrófico (HLC) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, os quais, por sua vez, ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela pituitária, que finalmente estimula a secreção de glicocorticóides pelo córtex da adrenal. Os glicocorticóides (RG), então, interagem com seus receptores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o eixo HPA, onde são responsáveis pela inibição negativa por feedback da secreção do ACTH pela pituitária e do HLC a partir do hipotálamo. Este eixo exerce um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos. Anormalidades na função do eixo HPA têm sido descritas em pessoas que

experimentam transtornos psiquiátricos. Essas anormalidades parecem estar relacionadas às mudanças na capacidade dos glicocorticóides circulantes em exercer seu feedback negativo na secreção dos hormônios do eixo HPA por meio da ligação aos receptores de mineralocorticóides (RM) e RG nos tecidos do eixo HPA. De fato, na depressão melancólica é descrito que há desregulação do feedback negativo no eixo HPA levando à hipercortisolemia. A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria. Um percentual significativo de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol, além de hipertrofia da pituitária e da adrenal [para revisar(Juruena, Cleare e Pariante, 2004)].

Alguns trabalhos analisando os efeitos da acupuntura nesse eixo tem demonstrado resultados interessantes no que diz respeito a regulação neuroendócrina pela acupuntura. Em um trabalho com pacientes, foram analisado os efeitos do tratamento por acupuntura em combinação com fluoxetina. Os pacientes com ou sem acupuntura apresentaram melhora nos níveis de cortisol do plasma e de ACTH comparando antes e depois do tratamento (Xu *et al.*, 2004). Outros pesquisadores, utilizando modelo animal, observaram diminuição dos níveis de cortisol, ACTH e de vasopresina no núcleo paraventricular do hipotálamo quando comparados aos animais não tratados (Han *et al.*, 2001). Sugerindo assim a importância do eixo HPA no efeito regulatório da acupuntura na depressão.

3.3 Efeito da acupuntura no sistema imunológico

A depressão maior é conhecida por ser acompanhada de uma ativação das respostas imunoinflamatórias. Pacientes com depressão maior apresentam aumento no número de leucócitos sanguíneos periféricos, aumento no número de células CD4+/CD8+, elevação na concentração plasmática de proteínas de fase aguda, como haptoglobina e proteína C reativa, redução do número de linfócitos e da atividade de células NK, além de um aumento nos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores, tais como IL-6. Logo, tem-se sugerido que o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e um desbalanço na resposta Th1/Th2 poderiam desempenhar um papel relevante na fisiopatologia da depressão. Nesse sentido, as citocinas pró-inflamatórias atuariam como neuromoduladores, mediando os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (Schiepers, Wichers e Maes, 2005).

Comparando os tratamentos em paciente com EA e maprotilina, foram encontrados diminuição nos níveis de citocina no sangue, sugerindo que o tratamento por acupuntura esteja relacionado com a regulação de citocinas no soro (Song, 2000). Há dados mostrando essa mesma diminuição pelo tratamento com EA em ratos (Ying *et al.*, 2010).

3.4 Efeito da acupuntura no hipocampo

O hipocampo está envolvido com a resposta ao estresse, embora esteja tradicionalmente relacionado a processos cognitivos como aprendizado e memória. Ele é ativado por diferentes estressores e participa do processamento de informações sobre eventos ameaçadores. O hipocampo possui grande densidade de receptores para RG que, quando ativados, inibem a atividade do eixo HPA, limitando a resposta ao estresse. Além disso, ele também pode se tornar um alvo para os efeitos deletérios do estresse.

Sendo o hipocampo uma importante estrutura plástica, principalmente por possuir células tronco neurais, seus efeitos deletérios são observados não somente na taxa de morte celular, mas também com a proliferação celular. A proliferação celular diminui com a depressão. Nesse âmbito, a acupuntura é capaz de aumentar a proliferação celular no giro dentado do hipocampo em neonatos submetidos ao modelo de depressão de separação materna (Park *et al.*, 2002). Esse fenômeno protetor, evitando a diminuição da proliferação celular pela acupuntura foi também demonstrado por outros autores em outros modelos animais (Han *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2007).

4. Questões para fixação

Questão – (Concurso Público – PREFEITURA DE ARAPIRACA / CARGO: Acupunturista 2013)

Identificar a causa da desarmonia do paciente é uma das partes mais importantes da prática médica chinesa. As emoções são tidas como causas internas e apresentam um efeito particular sobre o Qi e afeta um determinado sistema. Assinale a alternativa incorreta.

- A) A tristeza dissolve o Qi e afeta o pulmão (Fei).
- B) A fúria faz o Qi descender e afeta o fígado (Gan).
- C) A preocupação paralisa o Qi e afeta o Baço (Pi).
- D) O medo faz o Qi descender e afeta o rim (Shen).
- E) A alegria faz o Qi fluir lentamente e afeta o coração (Xin).

Resposta correta: B

(CONCURSO HU/UFSC 2013)

Assinale a alternativa CORRETA.

Na Medicina Tradicional Chinesa, os sete sentimentos causam doenças por interferir no funcionamento dos Órgãos Internos (Zang Fu) e de Qi e Sangue (Xue). Qual dos sete sentimentos faz Qi fluir lentamente?

A() Raiva

B() Preocupação

C() Alegria

D() Melancolia

E() Medo

Resposta correta: C

87

5. Referências

ALLEN, J. J. B.; SCHNYER, R. N.; HITT, S. K. - The Efficacy of Acupuncture in the Treatment of Major Depression in Women. **Psychological Science**. . ISSN 0956-7976. 9:5 (1998) 397–401. doi: 10.1111/1467-9280.00074.

ALLEN, John J. B. *et al.* - Acupuncture for depression: A randomized controlled trial. **Journal of Clinical Psychiatry**. . ISSN 01606689. 67:11 (2006) 1665–1673.

DONG, Jian-Ping *et al.* - Clinical observation on head point-through-point electroacupuncture for treatment of poststroke depression. **Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion**. . ISSN 02552930. 27:4 (2007) 241–244.

FU, Wen-bin *et al.* - Acupuncture for treatment of depressive neurosis: a multi-center randomized controlled study. **Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion**. . ISSN 0255-2930 IL:0255-2930. 28:1 (2008) 3–6.

GIETELING, M. *et al.* - A successful treatment of drug-resistant depression with electroconvulsive therapy *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 1998.

HAN, C. *et al.* - Effect's of puncturing the acupoint's of Baihui and Sanyinjiao by electric needles on the HPA axis in the rat chronic stress induced depression model. **Journal of Beijing University of Chinese Medicine**. 24:2001) 74–75.

HAN, C. *et al.* - Effect of electroacupuncture on hippocampus brain derived neurotrophic factor in the animal model of depression. **Journal of Beijing University of Chinese Medicine (Clinical Medicine)**. 7:2001) 735–737.

HAN, Cui *et al.* - Clinical study on electro-acupuncture treatment for 30 cases of mental depression. **Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine**. . ISSN 0255-2922. 24:3 (2004) 172–176.

HAN, Cui; LI, Xue-wu; LUO, He-chun - Comparative study of electro-acupuncture and maprotiline in treating depression. **Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban**. . ISSN 10035370. 22:7 (2002) 512–514, 521.

HE, Qingyong; ZHANG, Ji; TANG, Yuxiu - A controlled study on treatment of mental depression by acupuncture plus TCM medication. **Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine.** . ISSN 0255-2922. 27:3 (2007) 166–169.

JOCA, Sâmia Regiane L.; PADOVAN, Cláudia Maria; GUIMARÃES, Francisco Silveira - Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria.** . ISSN 15164446. 25:SUPPL. 2 (2003) 46–51. doi: 10.1590/S1516-44462003000600011.

JURUENA, Mario Francisco; CLEARE, Anthony J.; PARIANTE, Carmine M. - O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticoides e sua importância na depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria.** . ISSN 15164446. 26:3 (2004) 189–201. doi: 10.1590/S1516-44462004000300009.

KANDEL, ER; SCHWARTZ, JH; JESSELL, TM - **Principles of Neural Science.** 4. ed. [S.l.] : McGraw Hill Companies, Inc., 2000

KATON, W.; SULLIVAN, M.; WALKER, E. - Medical symptoms without identified pathology: Relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. **Annals of Internal Medicine.** . ISSN 00034819. 134:9 II SUPPL. (2001) 917–925. doi: 10.7326/0003-4819-134-9 Part 2-200105011-00017.

LI, Shi-Jun; LIU, Tao - Clinical observation on treatment of melancholia by acupuncture following principle of relieving depression and regulating mentality. **Zhongguo Zhong xi yi jie he**

za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban. . ISSN 10035370. 27:2 (2007) 155–157.

LIN, Hong *et al.* - [Observation on therapeutic effect of combination of acupuncture with drug on depression]. **Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion.** 25:1 (2005) 27–29.

LIU, Qiong *et al.* - Electroacupuncture attenuates the decrease of hippocampal progenitor cell proliferation in the adult rats exposed to chronic unpredictable stress. **Life Sciences.** . ISSN 00243205. 81:21-22 (2007) 1489–1495. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.033.

LIU, Su-kun; ZHAO, Xiu-min; XI, Zhi-mei - Incidence rate and acupuncture-moxibustion treatment of post-stroke depression. **Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion.** . ISSN 02552930. 26:7 (2006) 472–474.

PARK, Hi Joon *et al.* - Acupuncture enhances cell proliferation in dentate gyrus of maternally-separated rats. **Neuroscience Letters.** . ISSN 03043940. 319:3 (2002) 153–156. doi: 10.1016/S0304-3940(01)02581-2.

QIU, YM; SHI, YJ - Effects of electroacupuncture of the acupoints of Yintang and Baihui on monoamine neurotransmitters in different cerebral areas in the rats with learned helplessness. **Journal of Beijing University of Chinese Medicine.** 25:2002) 54–56.

SCHIEPERS, O. J. G.; WICHERS, Marieke C.; MAES, Michael - Cytokines and major depression. **Progress in Neuro-**

Psychopharmacology and Biological Psychiatry. . ISSN 02785846. 29:2 (2005) 201–217. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.

SONG, Cai - The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments. **Human psychopharmacology.** . ISSN 1099-1077. 15:3 (2000) 199–211. doi: 10.1002/(SICI)1099-1077(200004)15:3<199::AID-HUP163>3.0.CO;2-T.

SUN, H. *et al.* - Effects of electroacupuncture on receptor number and binding activity of 5 HT1 and 5 HT2 in the cerebral cortex of the chronic stress depression model rats. **Zhongguo Zhen Jiu (Chinese Acupuncture & Moxibustion).** 23:2003) 553–555.

XU, H. *et al.* - Effects of acupuncture on the hypothalamus pituitary adrenal axis in the patient of depression. **Zhongguo Zhen Jiu (Chinese Acupuncture & Moxibustion).** 24:2004) 78–80.

YING, Xia *et al.* - **Acupuncture Therapy of Neurological Diseases: A Neurobiological View.** Benjing : Tsinghua University Press, 2010

ZHANG, Caizhen - The brain-resuscitation acupuncture method for treatment of post wind-stroke mental depression--a report of 45 cases. **Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine.** . ISSN 0255-2922. 25:4 (2005) 243–246.

ZHANG, Gui Jin *et al.* - Clinical observation on treatment of depression by electro-acupuncture combined with paroxetine. **Chinese Journal of Integrative Medicine**. . ISSN 16720415. 13:3 (2007) 228–230. doi: 10.1007/s11655-007-0228-0.

ZHOU, Sheng-hong; WU, Fu-dong - Therapeutic effect of acupuncture on female's climacteric depression and its effects on DA, NE and 5-HIAA contents. **Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion**. . ISSN 02552930. 27:5 (2007) 317–321.

Módulo 5 - Efeitos da Acupuntura na Doença de Parkinson e Perspectivas futuras do uso da Medicina Tradicional Chinesa em Doenças Neurológicas

1. Efeitos da Acupuntura na Doença de Parkinson

1.1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) foi inicialmente descrita em 1817 pelo Dr. James Parkinson, como uma paralisia agitante. A MTC tem tido um muito importante no tratamento da DP, sendo uma terapia milenar na China. Os primeiros registros dos sintomas da DP são da dinastia Han (206-220 a.C.), além disso, o primeiro caso típico de DP foi descrito por Zhang Zihe, 600 anos antes de James Parkinson (Zhang, Dong e Román, 2006).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, atrás apenas do Alzheimer. Sua prevalência em países desenvolvidos é estimada em 0-3%, chegando a 1% na população com mais de 60 anos de idade, e estudos relatam maior incidência em homens do que mulheres (Lau, de e Breteler, 2006).

Clinicamente o Parkinson é caracterizado principalmente pelos sintomas motores como tremor, bradicinesia, instabilidade postural e rigidez, sinais estes que estão relacionados com a diminuição da modulação dopaminérgica sobre as porções motoras do putâmen. Além disso, há também os sintomas não motores como fadiga, distúrbios do sono, constipação, e queixas sensoriais que incluem dor, formigamento, amortecimento e parestesia. Alterações mentais como mudanças de humor, apatia, desmotivação, pensamento lento e declínio cognitivo que pode progredir para demência são encontradas (DeLong e Wichmann, 2007; Fahn, 2003).

A principal característica anatomopatológica do DP é a perda de neurônios dopaminérgicos da Substância Nigra pars compacta (SNpc), estrutura pertencente aos gânglios da base juntamente com corpo estriado, globo pálido e núcleo subtalâmico. Estes neurônios projetam seus axônios rostralmente, via o feixe medial do prosencéfalo até o corpo estriado, onde existe uma diminuição concomitante de dopamina (DA) (McNaught e Jenner, 2001; Sherer *et al.*, 2007). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo ocorre afetando diferentes partes da substância negra, em graus diferentes, sendo que a perda mais severa é encontrada

na região ventrolateral. Desse modo, uma deficiência generalizada de dopamina afetando todas as regiões com enervação dopaminérgica também é característica da doença (Scatton *et al.*, 1983). É observado ainda que DP as lesões na substância negra resultam também em comprometimento no sistema límbico, nas funções do teloencéfalo cortical e nos mecanismos regulatórios autonômicos. Além disso, não somente os neurônios dopaminérgicos apresentam dano, mas também os glutamatérgicos, colinérgicos, triptaminérgicos, noradrenérgicos e adrenérgicos (Braak e Braak, 2000).

Outra característica da doença é formação de corpos de inclusões intracitoplasmáticas, chamados corpos de Lewy (do inglês, Lewy Bodies (LBs)), e reativação glial (Braak e Braak, 2000; Emborg, 2004; Spillantini *et al.*, 1998). Dentre os mecanismos envolvidos na patogênese da perda neural, De Lau e Breteler (2006) destacam estresse oxidativo, processamento proteico anormal, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e processos apoptóticos. Processos neuroinflamatórios contribuem para a degeneração neural com uma sequência de eventos que levam a ativação microglial, astrogliose e infiltração linfocítica. Sabe-se porém, que estes eventos não são específicos da doença de Parkinson, estando presentes também em outros processos neurodegenerativos.

As abordagens terapêuticas aplicadas atualmente são divididas em neuroprotetora, sintomática e cirúrgica, porém nenhuma destas mostrou-se totalmente eficiente. A terapia de reposição de

dopamina é a mais usada, com a administração de levopoda. Outras drogas utilizadas no tratamento sintomático da DP são as agonistas da dopamina, sendo a mais poderosa a apomorfina (Fahn, 2003). Os sintomas motores da DP começam quando a degeneração da SNpc é avançada, alcançando um 50-80% de morte dos neurônios dopaminérgicos (Bezard *et al.*, 2001; Tadaiesky *et al.*, 2008), motivo pelo qual é difícil desenvolver terapias curativas para essa doença.

95

O aparecimento gradual dos sintomas se deve a existência de um mecanismo compensatório, descrito pela primeira vez por Zigmond e colaboradores em 1990, que consiste em mudanças neuroquímicas adaptativas que ocorrem no corpo estriado de modo a manter a homeostase dopaminérgica. Fatores como propriedades intrínsecas, plasticidade neural, transmissão não-clássica do volume dopaminérgico no corpo estriado e as diferentes entradas de DA no SN central podem estar envolvidos nesse processo. Desse modo, o aumento na síntese e liberação de terminais sobreviventes e a difusão aumentada para as células-alvo, manteriam os níveis de dopamina (revisado por (Bezard, Gross e Brotchie, 2003).

1.2. Etiologia da Doença de Parkinson

A etiologia do Parkinson ainda não está totalmente clara, porém sabe-se que fatores ambientais como a exposição à água de poço, pesticidas, herbicidas e químicos industriais, podem aumentar

o risco de seu aparecimento. Além disso, algumas toxinas exógenas vêm sendo associadas ao desenvolvimento da doença, como metais, solventes orgânicos, diluentes, monóxido de carbono, cianeto e dissulfeto de carbono (Olanow e Tatton, 1999). Quanto a sua etiologia genética, esta doença pode ser dividida em forma Mendeliana ou familiar, que constitui apenas 10% dos casos, e forma esporádica, sendo esta a mais comum, combinando fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, foram identificadas mutações nos genes autossômicos dominantes *snca*, *lrrk2*, *vps35* e nos genes recessivos *park2*, *pink1*, *dj1*, *atp13a2*, *fbox7*, e *pla2g* como causadores da forma familiar (Spataro *et al.*, 2014). De acordo com Clarimón e Kulisevsky (2013), as mutações do SNCA são muito estudadas, pois este gene codifica α -sinucleína, a principal proteína encontrada nos corpúsculos de Lewys.

Como nenhuma causa específica para DP foi identificada ainda, a DP é dita como uma doença neurodegenerativa associada à idade, que se desenvolve de interações entre diferentes fatores como envelhecimento, predisposição genética, o meio em que vive e as condições de qualidade de vida (Gao e Hong, 2011). Outro importante fator de risco são lesões neuronais, como traumatismo craniano, isquemia, ou ainda, infecções bacterianas ou virais (Koprach *et al.*, 2008; Tansey e Goldberg, 2010).

1.3. Causa da Doença de Parkinson segundo MTC

A Doença de Parkinson possui várias causas, sendo uma patogênese complicada. Wang e colaboradores consideram que a doença é causada principalmente pela perda gradual da essência de Rim devido a idade, enfermidades, ou vários fatores tóxicos de origem externa: maus hábitos de vida, más condição de moradia, ou lesões diretas no Fígado, Rim e SN. A patologia é de origem de deficiência e superficialmente de excesso; ou seja, a deficiência e base manifesta-se pela deficiência de Qi e sangue, e insuficiência de Fígado e Rim, e o excesso superficial manifesta-se pelo vento endógeno, estagnação de sangue e fleuma do coração. A evolução da doença inicia em Fígado, mas pode envolver o Baço e Rim quando a doença é prolongada (crônica) (He *et al.*, 2004).

1.4. Tratamentos da Doença Parkinson

Terapias como reposição de dopamina por drogas, ou ainda estimulação cerebral profunda promovem grande benefício aos pacientes com DP. Entretanto, nenhum desses tratamentos tem gerado retardo definitivo nem da progressão da doença, nem dos sintomas motores. Atividade física pode beneficiar ambos sintomas motores e não motores, mas ainda há estudos bem busca de

tratamentos mais efetivos nesse sentido com maior potencial neuroprotetor (Goodwin *et al.*, 2008). Com essas limitações dos tratamentos disponíveis, pelo menos 40% dos pacientes com DP utilizam de pelo menos uma forma de tratamento alternativo em combinação aos tratamentos tradicionais (Lökk e Nilsson, 2010).

1.5. Acupuntura e Doença de Parkinson

Nos últimos 15 anos diversos testes clínicos têm demonstrado o efeito terapêutico da acupuntura na DP. Entretanto, estudos de meta-análise, incluindo testes aleatoriamente controlados, bem desenhados, têm demonstrado que os benefícios gerados com a acupuntura não são significativamente diferentes dos benéficos dos placebos; indicando que a acupuntura seja benéfica devido a efeitos não específicos da acupuntura (Lam *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2013, 2008). São necessários estudos mais abrangentes com grupo sham e grupo tratado com acupuntura para se confirmar os potenciais efeitos terapêuticos. É ainda possível que o maior efeito da acupuntura esteja nos sintomas não motores, que são pouco investigados nos estudos clínicos. De qualquer maneira, o tratamento por acupuntura não gera nenhum efeito colateral, o que já caracteriza uma vantagem e segurança para esse tratamento.

Com os resultados inconclusivos nos testes clínicos, faz-se uso dos teste em modelos animais, assim como para auxiliar na busca

pelo mecanismo de ação. Utilizando-se do modelo de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), ratos tratados com acupuntura apresentaram redução na perda de neurônio dopaminérgicos da substância negra quando comparados aos animais não tratados (Park *et al.*, 2003). Outro estudo, encontrou que a EA é capaz de modular a apoptose e neuroinflamação no modelo de DP induzida por 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), sugerindo um potencial terapêutico para acupuntura (Jeon *et al.*, 2008). Kim e colaboradores encontraram, em estudo utilizando ratos submetidos ao modelo de 6-OHDA, observaram que os animais precisaram de menos levodopa e apresentaram menos discinesia tardia quando tratados com levodopa em combinação com acupuntura (Kim *et al.*, 2014). Diversos outros estudos corroboram com esses resultados promissores, mas ainda há discrepância com os dados da clínica.

Dos estudos com humanos, faz-se uso das técnicas de neuroimagem a fim de investigar os mecanismos da acupuntura no SN dos pacientes. Em estudo utilizando tomografia por emissão de positrons analisou-se o metabolismo da glicose nos lobos frontais e occipitais antes depois da acupuntura, e encontrou-se aumento significativo do metabolismo com a acupuntura (Chae *et al.*, 2009). Nesse trabalho citado utilizando tomografia mostra-se a importância do acuponto VB-34 para o tratamento da acupuntura. Yeo e colaboradores também estudaram os efeitos da estimulação desse ponto, mas por ressonância magnética nuclear (RMN). Os dados de RMN demonstram que a acupuntura gera diferentes ativação

cerebral no pacientes com DP, quando comparados a indivíduos saudáveis, indicando a necessidade de comparar os efeitos da estimulação dos dos pacientes do DP com os indivíduos saudáveis (Yeo *et al.*, 2014). Um outro grupo de pesquisadores comparou entre os tratamentos com veneno de abelha (nos acupontos, VB-20, F-11, VB-34 e E-36) e um grupo sham, com o grupo que recebeu a técnica de acupuntura padrão (mesmos pontos do grupo que recebeu veneno de abelha). Depois de oito semana com e sem tratamento foi observado que o grupo que recebeu veneno de abelha ou acupuntura apresentaram melhora nos sintomas motores (Cho *et al.*, 2012).

2. Perspectivas futuras do uso da Medicina Tradicional Chinesa em Doenças Neurológicas

Antes de 1950, não havia evidência a respeito da correlação entre os acupontos e o sistema nervoso. Quando então foi iniciada uma busca sistemática por essa interação. Com o uso de abordagens anatomo-histológicas, cuidadosamente dissecando os tecidos nas proximidades dos meridianos e dos acupontos de corpos humanos, encontraram que os acupontos apresentam abundante tecido nervoso (Department of Anatomy at Shanghai First Medical, 1960). Depois de estudar vários acupontos, encontraram que os nervos periféricos estão distribuídos em todos os meridianos por diferentes vias (Department of Anatomy at Shanghai First Medical, 1973). Esses dados, apesar de serem de

grande importancia, são pouco divulgados na comunidade científica não chinesa de acupuntura, por conta da barreira dos idiomas. Atualmente, essas interações têm chamado a atenção de vários pesquisadores que buscam anatomicamente (Langevin e Yandow, 2002) e funcionalmente encontrar os mecanismos de ação terapêutica da acupuntura.

Estudos atuais tentam dar credibilidade a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) que inclui o uso de ervas, acupuntura e outras terapias não medicamentosa. Com a evolução da ciência e o desenvolvimento de uma variedade de novas técnicas de biotecnológicas mudaram o sentido de análises que antes eram preferencialmente morfológicas, para ensaios moleculares e de imagem funcionais *in vivo*. Os ensaios moleculares revelam os efeitos dos tratamentos e esclarecem os mecanismos terapêuticos nas diferentes condições patológicas. Essas técnicas vão dar suporte aos tratamentos e no acompanhamento da progressão das doenças, assim como auxiliar o desenvolvimento de terapias mais efetivas para melhorar os sintomas.

Ainda estamos longe de provar a efetividade das terapias no tratamento de doenças neurológicas, mas alvos específicos de técnicas funcionais de imagem irão cada vez mais auxiliar nesse objetivo. Novas técnicas de imagem funcional como a tomografia por emissão de pósitrons podem servir como ferramenta para investigar a farmacocinética da MTC. A combinação de técnicas de imagem

funcionais com a MTC irão dar espaço para melhores tratamentos para as doenças neurológicas.

3. Questões para fixação

Questão - Prefeitura Municipal De São Vicente Ferrer – PE, 2014

São objetivos do tratamento fisioterapêutico no paciente com Parkinson, EXCETO:

- A. Impedir contraturas e corrigir posturas defeituosas.
- B. Impedir a atrofia por desuso e fraqueza muscular.
- C. Promover e incrementar o funcionamento motor e mobilidade.
- D. Melhorar os padrões de fala, respiração, memória, expansão e mobilidades torácicas.
- E. Melhorar o padrão de marcha.

Resposta correta: D

4. Referências

BEZARD, E. *et al.* - Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.** . ISSN 1529-2401. 21:17 (2001) 6853–6861. doi: 21/17/6853 [pii].

BEZARD, Erwan; GROSS, Christian E.; BROTHIE, Jonathan M. - Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. **Trends in Neurosciences.** . ISSN 01662236. 26:4 (2003) 215–221. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00038-9.

BRAAK, H.; BRAAK, E. - Pathoanatomy of Parkinson's disease. **Journal of neurology.** . ISSN 0340-5354. 247 Suppl :2000) II3–II10. doi: 10.1007/PL00007758.

CHAE, Younbyoung *et al.* - Parsing brain activity associated with acupuncture treatment in Parkinson's diseases. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.** . ISSN 1531-8257. 24:12 (2009) 1794–1802. doi: 10.1002/mds.22673.

CHO, Seung Yeon *et al.* - Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders.** . ISSN 13538020. 18:8 (2012) 948–952. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.030.

CLARIMÓN, Jordi; KULISEVSKY, Jaime - Parkinson ' s Disease : From Genetics to Clinical Practice. **Current Genomics**. 14:2013) 560–567.

DELONG, Mahlon R.; WICHMANN, Thomas - Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. **Archives of neurology**. . ISSN 0003-9942. 64:1 (2007) 20–24. doi: 10.1001/archneur.64.1.20.

DEPARTMENT OF ANATOMY AT SHANGHAI FIRST MEDICAL, College - **Anatomy of Commonly Used Meridians-acupoints**. Shanghai : Shanghai Scientific & Technical Publisher, 1960

DEPARTMENT OF ANATOMY AT SHANGHAI FIRST MEDICAL, College - **The relationship between the meridians-acupoints and peripheral nerves**. Shanghai : [s.n.]

EMBORG, Marina E. - Evaluation of animal models of Parkinson's disease for neuroprotective strategies. **Journal of Neuroscience Methods**. . ISSN 01650270. 139:2 (2004) 121–143. doi: 10.1016/j.jneumeth.2004.08.004.

FAHN, Stanley - Description of Parkinson ' s Disease as a Clinical Syndrome. **New York Academy of Sciences**. 2003).

GAO, Hui Ming; HONG, Jau Shyong - Gene-environment interactions: Key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. **Progress in Neurobiology**. . ISSN 03010082. 94:1 (2011) 1–19. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.03.005.

GOODWIN, Victoria A. *et al.* - The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic

review and meta-analysis. **Movement Disorders**. . ISSN 08853185. 23:5 (2008) 631–640. doi: 10.1002/mds.21922.

HE, Jiancheng *et al.* - Present situation and prospects of TCM treatment of Parkinson's disease. **Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine**. . ISSN 02546272. 24:4 (2004) 308–314.

JEON, Songhee *et al.* - Proteomic analysis of the neuroprotective mechanisms of acupuncture treatment in a Parkinson's disease mouse model. **Proteomics**. . ISSN 1615-9861. 8:22 (2008) 4822–4832. doi: 10.1002/pmic.200700955.

KIM, Seung Nam *et al.* - Combined treatment with acupuncture reduces effective dose and alleviates adverse effect of l-dopa by normalizing Parkinson's disease-induced neurochemical imbalance. **Brain Research**. . ISSN 00068993. 1544:2014) 33–44. doi: 10.1016/j.brainres.2013.11.028.

KOPRICH, James B. *et al.* - Neuroinflammation mediated by IL-1beta increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. **Journal of neuroinflammation**. . ISSN 1742-2094. 5:2008) 8. doi: 10.1186/1742-2094-5-8.

LAM, Yuen Chi *et al.* - Efficacy and safety of acupuncture for idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. **Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)**. .

ISSN 1557-7708. 14:6 (2008) 663–671. doi: 10.1089/acm.2007.0011.

LANGEVIN, Helene M.; YANDOW, Jason A. - Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. **Anatomical Record**. . ISSN 0003276X. 269:6 (2002) 257–265. doi: 10.1002/ar.10185.

LAU, Lonneke M. L. DE; BRETELER, Monique M. B. - Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**. . ISSN 1474-4422. 5:June (2006) 525–535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.

LEE, Hun-Soo *et al.* - Scalp acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials. **Chinese journal of integrative medicine**. . ISSN 1672-0415. 19:4 (2013) 297–306. doi: 10.1007/s11655-013-1431-9.

LEE, Myeong Soo *et al.* - Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**. . ISSN 1531-8257. 23:11 (2008) 1505–1515. doi: 10.1002/mds.21993.

LÖKK, Johan; NILSSON, Mats - Frequency, type and factors associated with the use of complementary and alternative medicine in patients with Parkinson's disease at a neurological outpatient clinic. **Parkinsonism & related disorders**. . ISSN 13538020. 16:8 (2010) 540–544. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.06.007.

MCNAUGHT, Kevin St P.; JENNER, Peter - Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. **Neuroscience**

Letters. . ISSN 03043940. 297:3 (2001) 191–194. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01701-8.

OLANOW, C. W.; TATTON, W. G. - Etiology and Pathogenesis of Parkinson ' S Disease. 1999).

PARK, Hi Joon *et al.* - Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model. **Experimental Neurology.** . ISSN 00144886. 180:1 (2003) 92–97. doi: 10.1016/S0014-4886(02)00031-6.

SCATTON, B. *et al.* - Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. **Brain research.** . ISSN 00068993. 275:1983) 321–328. doi: 10.1016/0006-8993(83)90993-9.

SHERER, Todd B. *et al.* - Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: Relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry.** . ISSN 00223042. 100:6 (2007) 1469–1479. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04333.x.

SPATARO, Nino *et al.* - Mendelian genes for Parkinson's disease contribute to the sporadic forms of the disease. **Human Molecular Genetics.** . ISSN 0964-6906. 24:December (2014) 1–12. doi: 10.1093/hmg/ddu616.

SPILLANTINI, M. G. *et al.* - -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences.** .

ISSN 0027-8424. 95:11 (1998) 6469–6473. doi:
10.1073/pnas.95.11.6469.

TADAIESKY, M. T. *et al.* - Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. **Neuroscience**. . ISSN 03064522. 156:4 (2008) 830–840. doi:
10.1016/j.neuroscience.2008.08.035.

TANSEY, Malú G.; GOLDBERG, Matthew S. - Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. **Neurobiology of Disease**. . ISSN 09699961. 37:3 (2010) 510–518. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.004.

YEO, Sujung *et al.* - Acupuncture on GB34 activates the precentral gyrus and prefrontal cortex in Parkinson's disease. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. . ISSN 1472-6882. 14:1 (2014) 336. doi: 10.1186/1472-6882-14-336.

ZHANG, Zhen-Xin; DONG, Zhen-Hua; ROMÁN, Gustavo C. - Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. **Archives of neurology**. . ISSN 0003-9942. 63:5 (2006) 782–784. doi:
10.1001/archneur.63.5.782.