

# Evidências da acupuntura no tratamento da cefaleia\*

## Evidences of acupuncture to treat headache

Rafael Vercelino, PhD<sup>1</sup>, Fabiana Carvalho<sup>2</sup>

\* Recebido da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os mecanismos fisiológicos da terapia por acupuntura por muito tempo permaneceram envolta de véus de mistério, sendo até mesmo considerada como efeito placebo. Atualmente é uma das mais promissoras linhas de pesquisa no âmbito da dor aguda e crônica, sendo desvendados seus mecanismos neurofisiológicos através de pesquisas de ótimo nível em diversos centros do mundo. A cefaleia é uma condição comum nas clínicas de dor e acomete mais de 10% dos pacientes que sofrem de dores crônicas. O objetivo deste estudo foi revisar as substâncias neuroquímicas liberadas que favorecem a analgesia durante a acupuntura e mostrar as evidências dessa terapia no tratamento da cefaleia.

**CONTEÚDO:** A acupuntura foi criada no seio da tradição chinesa, recebendo influências da religião como da filosofia. Nos anos 1970 esse método foi proposto para pesquisa e se mostra como uma das linhas de pesquisas mais fascinante da ciência moderna, mostrando uma eficácia favorável no tratamento da cefaleia.

**CONCLUSÃO:** A acupuntura favorece a liberação de diversos mediadores que promovem a modulação da dor e esse mecanismo pode justificar a sua eficácia no tratamento da cefaleia.

**Descritores:** Acupuntura, Cefaleia, Neuroquímica.

1. Fisioterapeuta Especialista em Acupuntura; Doutor em Fisiologia Humana pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Pesquisador Colaborador da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Pós-Doutorando do Departamento de Físico-Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Indaiatuba, SP, Brasil.

2. Fisioterapeuta Especialista em Acupuntura; Mestranda em Reabilitação e Inclusão do Centro Universitário Metodista do Instituto Porto Alegre (IPA). Fóz do Iguaçu, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rafael Vercelino

Rua Oswaldo Groff, 200 Bloco 01/Ap. 84

13344-450 Indaiatuba, SP.

E-mail: rvercelino@gmail.com

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Acupuncture therapy mechanisms have remained for a long time involved in mystery veils being even considered placebo effect. Currently it is one of the most promising lines of research in the field of acute and chronic pain and its neurophysiological mechanisms were unveiled through optimal level research in several worldwide centers. Headache is a common condition in pain clinics and affects more than 10% of chronic pain patients. This study aimed at reviewing neurochemical substances released during acupuncture that favors analgesia and at showing evidences of the effectiveness of such therapy.

**CONTENTS:** Acupuncture was created by the Chinese tradition, being influenced by religion and philosophy. In the 1970s this method was proposed for research and is one of the most fascinating research lines of modern science, showing a favorable effectiveness for treating headache.

**CONCLUSION:** Acupuncture favors the release of several mediators promoting pain modulation and this mechanism may justify its effectiveness for treating headache.

**Keywords:** Acupuncture, Headache, Neurochemistry.

### INTRODUÇÃO

A acupuntura é uma técnica da Medicina tradicional chinesa que ganhou espaço no ocidente devido a sua grande efetividade no tratamento de condições dolorosas crônicas. Esse método de tratamento tem uma história de mais de três mil anos, e sua elaboração foi baseada em princípios filosóficos e religiosos da China antiga. Em 1949, quando a República Popular da China foi criada, Mao Zedong encorajou a prática da Medicina chinesa e, a partir de então, iniciaram-se pesquisas nas principais universidades chinesas com o objetivo de elucidar seus mecanismos. Após intensas investigações clínicas e experimentais, a acupuntura mostrou muitas evidências da sua efetividade, saindo do campo empírico, para habitar o ambiente científico.

Entre todas as condições dolorosas, as cefaleias são um dos temas mais comumente abordados. A acupuntura tem sido usada tanto para prevenção, quanto para tratamento de doenças, incluindo as dores crônicas, como migrânea e cefaleias crônicas<sup>1,2</sup>.

### TRATAMENTO DAS CEFALÉIAS POR ACUPUNTURA SEGUNDO A MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

A cefaleia crônica e a migrânea ocasionam grande impacto econômico, social e na saúde, e apesar do conhecimento dos benefícios dos medicamentos, muitos pacientes continuam a experimentar o sofrimento e o transtorno social, uma vez que as pessoas passam a isolar-se quando apresentam crises dolorosas. Profissionais da saúde recomendam a estes pacientes a abordagem não apenas farmacológica para o tratamento da cefaleia. Uma das abordagens mais populares é a Acupuntura, sendo a cefaleia crônica a condição mais frequentemente tratada<sup>3</sup>.

De acordo com a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), a classificação das cefaleias é realizada por diferenciação de síndromes, que por sua vez, são definidas de acordo com o meridiano acometido, o que é avaliado tendo em vista a região da cabeça em que as dores são mais comuns<sup>2-4</sup>.

- Região temporal (*Shao Yang*): quando a dor ocorre na região temporal. Esta área corresponde ao Meridiano da Vesícula Biliar (VB). Esta dor normalmente é aguda e do tipo latejante (Figura 1).
- Região Occipital (*Tai Yang*): Quando a dor ocorre na região occipital. Corresponde à área do Meridiano da Bexiga (B). Dor geralmente acompanhada de rigidez nas costas e pescoço (Figura 2).
- Região Frontal (*Yang Ming*): Quando a dor ocorre na região frontal. Corresponde à área do Meridiano do Estômago (E). Normalmente associada com uma sensação de peso na cabeça, atordoamento e falta de concentração (Figura 3).
- Região de Topo da Cabeça (*Jue Ying*): quando a dor atinge o topo da cabeça. O Meridiano responsável é o Fígado (F). A dor é do tipo surda e melhora quando o indivíduo se deita (Figura 4).

#### Neuroquímica da acupuntura

Nos anos 1970, Pomeranz e Chiu sugeriram que a acupuntura ativa fibras aferentes A $\delta$  e C nos músculos e assim levam sinais, via medula, para centros superiores no cérebro, favorecendo a liberação endógena de neurotransmissores que favorecem a analgesia<sup>5</sup>. Um fato interessante, e o que admirou a comunidade científica, cética aos

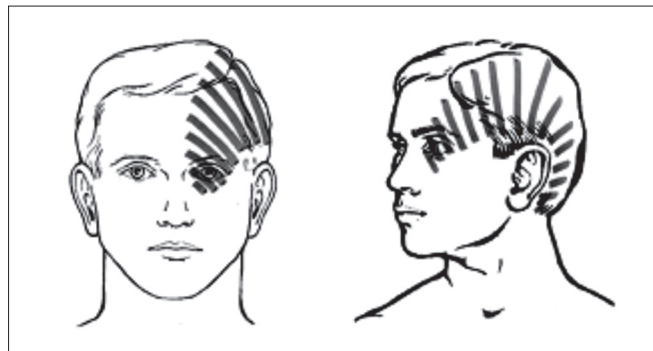


Figura 1 – Cefaleia Shao Yang<sup>2</sup>

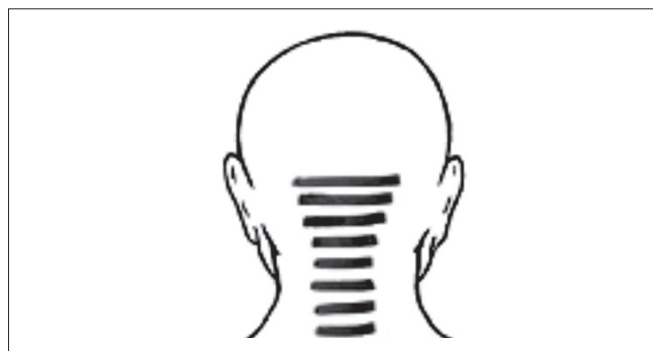


Figura 2 – Cefaleia Tai Yang<sup>2</sup>

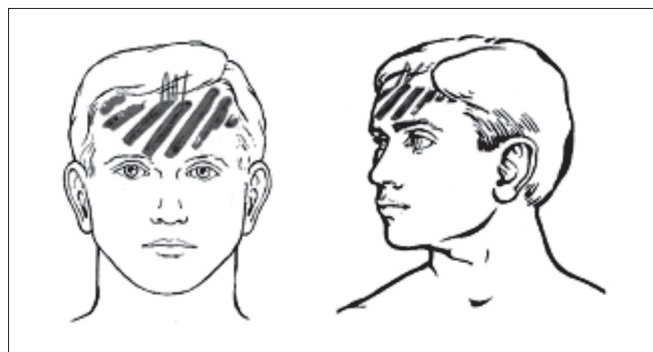


Figura 3 – Cefaleia Yang Ming<sup>2</sup>

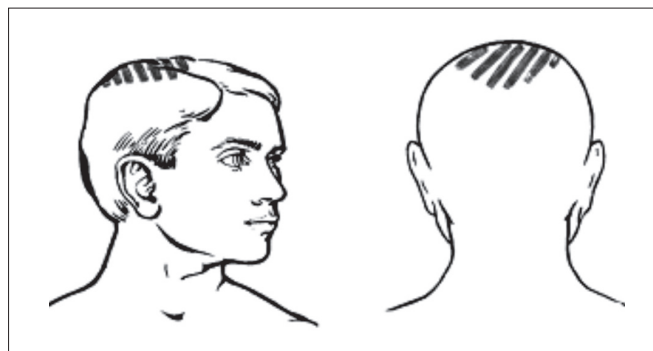


Figura 4 – Cefaleia Jue Ying<sup>2</sup>

efeitos da acupuntura, é que a introdução de uma agulha na camada muscular poderia exercer efeitos analgésicos importantes, e que este efeito está relacionado à liberação de substâncias no sistema nervoso central (SNC).

Ainda nesta década, Ji-sheng Han, neurocientista e diretor do *Neuroscience Research Institute* na *Peking University*, em Beijing, China, executou experimentos de excelência que determinaram qual o efeito da acupuntura no SNC e quais neurotransmissores eram liberados<sup>6</sup>. As pesquisas experimentais de Ji-sheng Han estão focadas no papel dos peptídeos opioides e como eles se comportam em diferentes frequências de estimulação através de eletroacupuntura (EA)<sup>7</sup>. Além dos peptídeos opioides, várias outras substâncias são liberadas endogenamente: Peptídeos opioides: há três principais grupos de peptídeos opioides,  $\beta$ -endorfina, encefalina e dinorfinas, e seus receptores  $\mu$  ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) são amplamente distribuídos em terminais aferentes periféricos e áreas do SNC relacionados a nocicepção e dor<sup>8</sup>. Em 1977, um experimento mostrou que a naloxona, um fármaco antagonista dos receptores opioides, reverteu o efeito analgésico da acupuntura. Este experimento confirmou que o efeito analgésico da acupuntura está relacionado a liberação de opioides endógenos, tanto central como periféricamente<sup>7,9</sup>. O envolvimento de opioides periféricos na modulação da inflamação está bem documentado<sup>10,11</sup>. Experimentos com ratos induzidos à inflamação intraplantar, mostram que o efeito analgésico é abolido após a administração de naloxona<sup>12</sup>. É interessante observar que a eletroacupuntura em baixas frequências (2 Hz) facilita a liberação de encefalina, enquanto a de alta frequência (100 Hz) estimula a liberação de dinorfina<sup>7,13</sup>.

Colecistocinina octapeptídeo (CCK-8): CCK-8 é vastamente distribuída no SNC e exerce importantes funções fisiológicas. Esse hormônio é o mais importante neuropeptídeo envolvido na atividade anti-opioide. Experimentos comprovam que a concentração de CCK-8 é inversamente proporcional à qualidade da analgesia por eletroacupuntura. Pessoas que não respondem aos efeitos analgésicos da acupuntura apresentam altos níveis séricos de CCK-8, e inversamente, aqueles que apresentam baixos níveis séricos de CCK-8, são os melhores respondedores à acupuntura<sup>14-16</sup>.

5-hidroxitriptamina (5-HT): a serotonina é quimicamente representada pela 5-HT. Ela é densamente expressada no SNC e está implicada na modulação da nocicepção. É bem documentado que o núcleo magno da rafe apresenta uma abundância em 5-HT e desempenha um papel crucial na modulação descendente da dor<sup>17</sup>. A acupuntura

tem a capacidade de aumentar a concentração de 5-HT e de seus metabólitos no núcleo magno da rafe e na medula espinhal, assim como o bloqueio da sua síntese, reduz a analgesia produzida<sup>18,19</sup>.

Catecolaminas: qualquer condição de estresse afeta a medula adrenal, bem como a glândula pituitária e o córtex adrenal, e as catecolaminas *noradrenalina* e *adrenalina* são liberados na corrente sanguínea em resposta. A acupuntura, em geral, parece inibir a atividade simpática, e essa inibição, de fato, pode ser parte do mecanismo analgésico da acupuntura<sup>20</sup>. Estudos sugerem que a noradrenalina parece exercer diversas ações na medula e níveis supraespinhal. Quando DOPS, um precursor da noradrenalina, foi administrado por via intraventricular, a analgesia foi inibida<sup>21</sup>.

Glutamato: aminoácidos excitatórios, como o glutamato, são abundantes em fibra nociceptivas primárias, e receptores NMDA, AMPA/KA e são densamente distribuídos no corno dorsal da medula espinhal<sup>22,23</sup>. Evidências sugerem que o bloqueio dos receptores NMDA e de receptores AMPA/KA é capaz de reforçar a analgesia com acupuntura. Estudos com imuno-histoquímica revelam que a ligadura mecânica de nervos de ratos aumenta a expressão de receptores NMDA e que pode ser reduzido após tratamento com acupuntura<sup>24</sup>. Estudos em inflamação induzida demonstram que acupuntura reduz a expressão de receptores NR1, NR2 GluR1 na medula espinhal reduzindo a percepção da dor<sup>25,26</sup>.

Substância P: é uma das moléculas de sinalização mais importantes na mediação periférica<sup>27</sup> e espinhal<sup>28</sup> na dor. A substância P pode ser inibida na presença de opioides<sup>29</sup> e, como a acupuntura libera opioides na medula espinhal<sup>7</sup>, esse seria um mecanismo sugerido para a inibição dessa substância através da acupuntura.

Angiotensina II: este neuropeptídeo é amplamente distribuído no SNC e exerce múltiplas funções fisiológicas e patológicas, incluindo modulação da dor<sup>30,31</sup>. Estudos preliminares demonstraram que o papel do AII na analgesia por acupuntura é comparável com o de CCK. EA em 100 Hz aumenta o conteúdo de angiotensina II espinhal. Eletroacupuntura em baixa frequência reduz a quantidade de angiotensina II na medula espinhal, enquanto altas frequências aumentam os níveis de angiotensina II<sup>32,33</sup>.

Somatostatina: é um neuropeptídeo não opioide, e está localizado no SNC e periférico<sup>34</sup>. Estudo recente demonstrou que a eletroacupuntura aumentou a expressão da somatostatina, assim como de seus precursores no corno dorsal em modelo de neuropatia mecânica<sup>35</sup>. Apesar de se observar o envolvimento da somatostatina nos

mecanismos analgésicos da acupuntura, esse papel não está completamente esclarecido<sup>33,36,37</sup>.

**Argenina vasopressina:** estudos recentes indicam que o núcleo paraventricular (NPV) executa um importante papel na analgesia por acupuntura<sup>38</sup>. A injeção de glutamato no NPV excita os neurônios desse núcleo, favorecendo a analgesia e também aumentando a concentração deste neuromediador<sup>39</sup>. Esse dado sugere que esse peptídeo faz um importante papel na manutenção da analgesia por acupuntura.

**Neurotensina:** fibras nervosas neurotensinérgicas e receptores de neurotensina estão distribuídos pela substância cinzenta pariarquidital e estão envolvidos na modulação da nocicepção<sup>40,41</sup>. A eletroacupuntura favorece a liberação de neurotensina, provavelmente pela liberação de opioides da substância cinzenta periaquedutal (PAG), favorecendo a produção de neurotensina<sup>33</sup>.

**Dopamina:** inúmeros estudos mostram que receptores antagonistas de dopamina potencializam o efeito analgésico da acupuntura por favorecer a regulação positiva de receptores opioides em regiões específicas do cérebro<sup>33,42</sup>.

### Evidências científicas da acupuntura na cefaleia

Ensaio clínico aleatório têm sido realizados com intuito de verificar a eficácia da acupuntura na redução dos sintomas da cefaleia, incluindo a cefaleia e a migrânea<sup>1,43,44</sup>. Esses estudos frequentemente são controlados por *placebo* ou acupuntura *Sham*. O *placebo* em acupuntura é definido como acupuntura falsa, em que as agulhas não são inseridas de fato. Já o procedimento de acupuntura *Sham* é descrito como um falso procedimento com acupuntura, em que as agulhas são inseridas na pele. Portanto, o *placebo* é considerado um controle com efeitos fisiológicos inertes, enquanto a acupuntura *Sham* é um controle com crescentes evidências de que exista algum efeito analgésico não específico nos pontos de acupunturas usados<sup>45</sup>. Entretanto, não existe um consenso para uso destes delineamentos.

O tratamento de cefaleias crônicas com acupuntura tem demonstrado que o efeito *sham* parece interferir benéficamente na história natural da doença. O problema neste procedimento é a resposta fisiológica não específica que ocorre na penetração da pele. Os autores acreditam que esse efeito produz analgesia suficiente para diminuir os sintomas de dor<sup>46</sup>.

Em pesquisa realizada por Sherman e Coeytaux, a acupuntura parece ser superior ao cuidado usual para pessoas com cefaleia tensional, migrânea ou cefaleia crônica diária, contudo não é melhor do que a acupuntura

*Sham* para cefaleia tensional e migrânea, levando em consideração a resposta fisiológica não específica<sup>47</sup>.

Em contrapartida, Sun e Gan afirmaram, em uma revisão sistemática, que a acupuntura é um efetivo tratamento para cefaleia crônica. Os trabalhos analisados especificam que a acupuntura é superior ao *Sham*, com respostas significativamente superiores em pacientes com migrânea e cefaleia tensional, com significante redução da intensidade da cefaleia. Curiosamente, achados na análise de subgrupos, mostraram que a acupuntura é mais efetiva na redução da intensidade da dor de cabeça que o *Sham* na cefaleia tensional, porém não foram alcançados esses mesmos achados na migrânea. Quando comparada com tratamento farmacológico, a acupuntura também se mostrou mais efetiva na intensidade e frequência das dores de cabeça<sup>48</sup>.

Em pesquisa realizada na China, Zhang e col.<sup>2</sup> recrutaram 140 voluntários que apresentavam migrânea sem aura. Os seguintes acupontos foram escolhidos: VG-20, VG-24, VB-13, VB-8, VB-20 e TA-20 que foram utilizados em todos os pacientes avaliados. Pontos adicionais foram acrescentados de acordo com a diferenciação por síndromes dos meridianos, conforme a seguir:

1. Cefaleia *Shao Yang*: TA-5, VB-34.
2. Cefaleia *Yang Ming*: IG-4 e E-44.
3. Cefaleia *Tai Yang*: B-60 e ID-3.
4. Cefaleia *Jue Yin*: F-3 e VB-40.
5. Náuseas e vômitos: PC-6.
6. Disforia e raiva: F-3.

As agulhas foram inseridas 10 a 15 mm de profundidade e manipuladas manualmente por método de rotação para produzir a característica sensação do *De Qi*, que só é alcançado quando a agulha penetra mais profundamente, alcançando tecidos mais profundos.

A acupuntura tem uma história de mais de mil anos e durante muito tempo recebeu influencia de todos os aspectos culturais chineses. Ainda hoje é procurada devido a sua eficácia e é considerada uma especialidade em diversas profissões da saúde. A população se beneficia deste método em clínicas particulares, hospitais públicos e postos de saúde.

### CONCLUSÃO

A pesquisa básica mostra que a acupuntura favorece a liberação de substâncias endógenas que modulam a dor. A maioria das pesquisas que utiliza a acupuntura para o tratamento das cefaleias aponta que há significante pro-

porção de pacientes que se beneficiam com essa terapia, reduzindo a intensidade e a frequência das dores. Apesar da dificuldade de se fazer estudos rigorosamente controlados com acupuntura *Sham*, a experiência clínica de diversos especialistas em acupuntura, no mundo inteiro, mostra que é uma terapia eficaz e existe interesse crescente em seus mecanismos neuroquímicos e fisiológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Li Y, Liang F, Yu S, et al. Randomized controlled trial to treat migraine with acupuncture: design and protocol. *Trials* 2008;9:57.
2. Zhang Y, Wang L, Liu H, et al. The design and protocol of acupuncture for migraine prophylaxis: a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2009;10:25.
3. Vickers A, Rees R, Zollman C, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004;328(7442):744.
4. Maciocia G. *A Prática da Medicina Chinesa: tratamento de doenças com acupuntura e ervas chinesas*. São Paulo: Roca; 1996. p. 1-53.
5. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci* 1976;19(11):1757-62.
6. Yu A. A tribute to Professor Ji-Sheng Han. *Neurochem Res* 2008;33(10):1911-4.
7. Han J. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004;361(1-3):258-61.
8. Terman GW e Bonica JJ. Spinal Mechanisms and Their Modulation. In: Loeser JDE, Butler SHE, Chapman CRE, et al. (editors). *Management of pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. p. 73-152.
9. Mayer D, Price D, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121(2):368-72.
10. Stein C. Peripheral analgesic actions of opioids. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(3):119-24.
11. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9(8):1003-8.
12. Sekido R, Ishimaru K, Sakita M. Differences of electroacupuncture-induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats. *Am J Chin Med* 2003;31(6):955-65.
13. Han J. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci* 2003;26(1):17-22.
14. Ko E, Kim S, Kim J, et al. The difference in mRNA expressions of hypothalamic CCK and CCK-A and -B receptors between responder and non-responder rats to high frequency electroacupuncture analgesia. *Peptides* 2006;27(7):1841-5.
15. Huang C, Hu Z, Jiang S, et al. CCK(B) receptor antagonist L365,260 potentiates the efficacy to and reverses chronic tolerance to electroacupuncture-induced analgesia in mice. *Brain Res Bull* 2007;71(5):447-51.
16. Han J, Ding X, Fan S. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain* 1986;27(1):101-15.
17. Millan M. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66(6):355-474.
18. Han C, Chou P, Lu C, et al. The role of central 5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1979;22(1):91-104.
19. Chang F, Tsai H, Yu M, et al. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. *J Biomed Sci* 2004;11(2):179-85.
20. Cao XD, Xu SF, Lu WX. Inhibition of sympathetic nervous system by acupuncture. *Acupunct Electrother Res* 1983;8(1):25-35.
21. Xie CW, Tang, J, Han J-S. Central norepinephrine in acupuncture analgesia. Differential effects in brain and spinal cord. In: Takagi H, Simon EJ, (editors). *Advances in endogenous and exogenous opioids*. Tokyo: Kodansha; 1981. p. 288-90.
22. Coggeshall R, Carlton S. Ultrastructural analysis of NMDA, AMPA, and kainate receptors on unmyelinated and myelinated axons in the periphery. *J Comp Neurol* 1998;391(1):78-86.
23. Li H, Ohishi H, Kinoshita A, et al. Localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in axon terminals of presumed nociceptive, primary afferent fibers in the superficial layers of the spinal dorsal horn: an electron microscope study in the rat. *Neurosci Lett* 1997;223(3):153-6.
24. Sun R, Wang H, Wan Y, et al. Suppression of neuropathic pain by peripheral electrical stimulation in rats: mu-opioid receptor and NMDA receptor implicated. *Exp Neurol* 2004;187(1):23-9.
25. Choi B, Kang J, Jo U. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spinal ionotropic glutamate receptor expression in complete Freund's adjuvant-injected rat. *Acta Histochem* 2005;107(1):67-76.
26. Choi B, Lee J, Wan Y, et al. Involvement of ionotropic glutamate receptors in low frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Neurosci Lett* 2005;377(3):185-8.
27. Zhang H, Cang C, Kawasaki Y, et al. Neurokinin-1

- receptor enhances TRPV1 activity in primary sensory neurons via PKCepsilon: a novel pathway for heat hyperalgesia. *J Neurosci* 2007;27(44):12067-77.
28. Hunt S, Mantyh P. The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(2):83-91.
29. Yaksh T, Jessell T, Gamse R, et al. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature* 1980;286(5769):155-7.
30. Han N, Luo F, Bian Z, et al. Synergistic effect of cholecystokinin octapeptide and angiotensin II in reversal of morphine induced analgesia in rats. *Pain* 2000;85(3):465-9.
31. Tchekalarova J, Pechlivanova D, Kambourova T, et al. The effects of sarmesin, an angiotensin II analogue on seizure susceptibility, memory retention and nociception. *Regul Pept* 2003;111(1-3):191-7.
32. Shen S, Li J, Wang X, et al. Angiotensin II release and anti-electroacupuncture analgesia in spinal cord. *Sheng Li Xue Bao* 1996;48(6):543-50.
33. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Progress in Neurobiology* 2008;85(4):355-75.
34. Sandkühler J, Fu Q, Helmchen C. Spinal somatostatin superfusion in vivo affects activity of cat nociceptive dorsal horn neurons: comparison with spinal morphine. *Neuroscience* 1990;34(3):565-76.
35. Dong Z, Xie H, Ma F, et al. Effects of electroacupuncture on expression of somatostatin and prepro-somatostatin mRNA in dorsal root ganglions and spinal dorsal horn in neuropathic pain rats. *Neurosci Lett* 2005;385(3):189-94.
36. Zheng L, Li X, Li H, et al. Effect of brain somatostatin on electroacupuncture analgesia of rat. *Zhen Ci Yan Jiu* 1995;20(3):22-5.
37. Fang Z. Expression of somatostatin mRNA and coexistence of SOM mRNA and 5-HT in nucleus raphe dorsalis following noxious stimulation and electroacupuncture analgesia. *Zhen Ci Yan Jiu* 1996;21(3):22-6.
38. Yang J, Lin B. Hypothalamic paraventricular nucleus plays a role in acupuncture analgesia through the central nervous system in the rat. *Acupunct Electrother Res* 1992;17(3):209-20.
39. Yang J, Liu W, Song C, et al. Only arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, in hypothalamic paraventricular nucleus play a role in acupuncture analgesia in the rat. *Brain Res Bull* 2006;68(6):453-8.
40. Li A, Hwang H, Tan P, et al. Neurotensin excites periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2001;85(4):1479-88.
41. Tershner S, Helmstetter F. Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Res* 2000;865(1):17-26.
42. Han J, Re M, Tang J, et al. The role of central catecholamine in acupuncture analgesia. *Chin Med J* 1979;92(11):793-800.
43. Loh L, Nathan P, Schott G, et al. Acupuncture versus medical treatment for migraine and muscle tension headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(4):333-7.
44. Melchart D, Hager S, Hager U, et al. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled trial. *Complement Ther Med* 2004;12(2-3):71-8.
45. Itoh K, Kitakoji H. Acupuncture for chronic pain in Japan: a review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007;4(4):431-8.
46. Lin J, Chen W. Review: acupuncture analgesia in clinical trials. *Am J Chin Med* 2009;37(1):1-18.
47. Sherman K, Coeytaux R. Acupuncture for improving chronic back pain, osteoarthritis and headache. *J Clin Outcomes Manag* 2009;16(5):224-30.
48. Sun Y, Gan T. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg* 2008;107(6):2038-47.

Apresentado em 31 de agosto de 2010.

Aceito para publicação em 29 de novembro de 2010.