

1. Caspase-6 e dor

As caspases fazem parte de uma família de proteases e têm implicação conhecida na apoptose e na neurodegeneração. Uma pesquisa recente evoca uma hipótese até então não estudada, de que a caspase-6 teria importância na plasticidade sináptica espinal, bem como na hipernocicepção inflamatória, sem apoptose ou neurodegeneração.

Os resultados apontam a existência de caspase-6 em terminais nociceptivos e o aumento da atividade desta, induzida por injeção intraplantar de formalina, composto indutor de comportamentos nociceptivos. Além disso, animais geneticamente modificados deficientes de caspase-6 apresentaram hipernocicepção induzida pela formalina atenuada; animais selvagens que receberam injeção intratecal de caspase-6 recombinante apresentaram comportamento hipernociceptivo e; animais com deficiência nos receptores do fator de necrose tumoral alfa tiveram a hipernocicepção evocada pela caspase-6 diminuída. Complementarmente, a caspase-6 parece ter papel importante também na indução da potenciação de longa duração em animais anestesiados e no aumento da frequência da corrente pós-sináptica excitatória espontânea medular.

Outros estudos são necessários para que o papel da caspase-6 seja realmente caracterizado na plasticidade central e na hipernocicepção inflamatória e ainda para que os efeitos de apoptose e neurodegeneração, conhecidamente desencadeados pela caspase-6, sejam relacionados ou não aos efeitos comportamentais nociceptivos provocados por esta protease. Referência: T. BERTA, Z.-Z. XU, N. LU, C.-K. PARK, T. LIU, R.-R. JI; Pain Res. Center, Dept. of Anesthesiol., Brigham and Women Hosp. and Harvard Med. Sch., BOSTON, MA. Congresso Neuroscience 2011 / Washington DC.

2. Papel da PGE2 na dor neuropática

A dor neuropática produzida por dano ou disfunção do sistema nervoso é um estado comum e incapacitante que afeta milhares de pessoas em todo o mundo. Evidências recentes indicam que a microglia ativada, a primeira e principal forma de defesa imunológica ativa no sistema nervoso central consiste em um intermediário celular fundamental na patogênese da dor neuropática, tendo o ATP como mediador desse processo. A enzima prostaglandina E sintase-1 microssomal (mPGES-1) é a responsável pela síntese de prostaglandina E2 (PGE2) a partir da PGH2 formada pela ação das ciclooxigenases (COX). A PGE2 é o principal prostanóide pró-inflamatório e atua através de quatro subtipos de receptor PGE (EP1-EP4).

No trabalho apresentado foi demonstrado que em camundongos deficientes para mPGES-1 houve redução na ativação da microglia e na cascata de óxido nítrico(NO)-NMDA na medula espinal, além de não haver comportamento de alodinia mecânica após lesão de nervo periférico. A administração de antiinflamatório não esteroide (AINE) inibidor de COX, um antagonista seletivo de receptor EP1 ou um inibidor da NO sintase neuronal (nNOS) atenuou a alodinia mecânica e o aumento na ativação da microglia, comumente observados em estados de dor neuropática.

Houve bloqueio direto pela PGE2 via EP2 da migração microglial induzida por ATP e da produção de NO por via EP1. Também foi demonstrada a participação da PGE2 na manutenção da dor neuropática não só pela ativação de neurônios espinais, mas também por mediar a interação neurônio-microglia no terminal central de fibras aferentes primárias, sugerindo que a mPGES-1 acoplada à COX-1 produza PGE2 em estados de dor neuropática.

Referência: S. ITO1, S. KUNORI2, S. MATSUMURA1, T. KATANO1, Y. URADE3, E. OKUDA-ASHITAKA4; 1Kansai Med. Univ., Moriguchi Osaka, Japan; 2Kyowa Hakko Kirin Co, Mishima,

Japan; 3Osaka Biosci. Inst., Suita, Japan; 4Osaka Inst. of Technol., Osaka, Japan. Congresso Neuroscience 2011 / Washington DC.

3. Modelo de dor inflamatória e citocinas

A dor associada às condições inflamatórias crônicas, como na osteoartrite, é debilitante e representa um sério problema clínico. Os efeitos da administração subplantar de CFA foram avaliados quanto à hipersensibilidade mecânica e aos níveis de citocinas pró-nociceptiva conhecida envolver na inflamação crônica – interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ). Os dados apresentados mostram que CFA induz uma hipersensibilidade mecânica de longa duração, juntamente com mudanças associadas nos níveis de IL-1 β , IL-6, TNF e IFN- γ , que em sua maioria, apresentaram um aumento dos níveis destas citocinas.

Referência: 1 ROBINSON, J. M. Whitworth 2, * C. GLOVER 3, * C. P. GLOVER 2, IP CHESSELL2, JP HATCHER2, JP HUGHES2. 1Neurosci. Ctr. de Excelência, MedImmune Ltd, Cambridge, Reino Unido, 2Neurosci, 3Medimmune Ltd., Cambridge, Reino Unido. Congresso Neuroscience 2011 / Washington DC.

4. Um novo analgésico para a dor do câncer?

A crotalfina, um peptídeo isolado e identificado do veneno da cascavel *Crotalus durissus terrificus* induz efeito analgésico mediado pela ativação de opióides endógenos periféricos. Tal efeito foi avaliado em modelos de dor oncológica com câncer ósseo, a qual foi caracterizada pela presença de hiperalgesia e alodinia e ainda pela ocorrência da denominada dor imagem-espelho (*mirror-image pain*).

Para avaliar o envolvimento de prostanóides nestes fenômenos nociceptivos, foi administrada indometacina, um inibidor de ciclooxigenase, o qual inibiu apenas parcialmente a hiperalgesia e a alodinia induzida por câncer ósseo, indicando o envolvimento de prostanóides. A administração de crotalfina bloqueou a hiperalgesia, a alodinia e a chamada dor imagem-espelho. O efeito analgésico foi inibido totalmente por antagonistas opióides Kappa e parcialmente pelos do tipo Delta, indicando o envolvimento de receptores opióides. A crotalfina induz antinocicepção potente e de longa duração neste modelo de dor do câncer, com maior eficácia em comparação com o padrão de drogas analgésicas, a morfina, que foi o controle positivo.

Referência: Gutierrez, V. P. 4; Brigatte, P. 2; Zambelli, V. O. 4; Picolo, G. 4; Carvalho, J. S. 4; Marques, F. 3; Cury, Y. 4 2 UNESP Rio Claro, UNESP 3 Instituto de Radiologia, HC-FMUSP 4 Laboratório Especial de Dor e Sinalização, IBU. Congresso Neuroscience 2011 / Washington DC.

5. Células-tronco e o tratamento da dor neuropática

Lesões na medula espinal podem causar dor neuropática muito intensa. Com base nesse pensamento, pesquisadores testaram células-tronco embrionárias, retiradas de células progenitoras de oligodendrócitos objetivando a redução da dor em um modelo de dor neuropática de uma lesão espinal.

As células-tronco mencionadas, advindas de ratos, foram implantadas 29 dias após a lesão e a dor neuropática foi avaliada pelo teste de von Frey. A lesão espinal causou alodinia mecânica e o limiar de retirada de pata foi diminuído. O implante obteve como efeito o aumento do limiar de retirada da pata e o mecanismo responsável por diminuir a nocicepção nos ratos foi descoberto pelo exame do desenvolvimento das células. Cerca de 83% das células se tornaram oligodendrócitos, menos de 5% se tornaram astrócitos e não foram observados neurônios, além da diminuição do surgimento de fibras nociceptivas sensoriais. Os testes estão sendo repetidos com células-tronco derivadas de células progenitoras de oligodendrócitos advindas de humanos.

Referência: S. LIU¹, Q. LI, F. TAO¹, V. BELEGU², A. HURTADO³, R. JOHNS³, J. MCDONALD³.
1The Intl. Ctr. for Spinal Cord Injury, Hugo W. Moser Res. Inst. At Kennedy Krieger, Inc., BALTIMORE, MD; 2Dept. of Neurology, Johns Hopkins Univ. Sch. of Med., Baltimore, MD; 3Dept. of Anesthesiol. and Critical Care Medicine, Johns Hopkins Univ. Sch. of Med., Baltimore, MD; 4Dept. of Physical Medicine, Johns Hopkins Univ. Sch. of Med., Baltimore, MD.

6. A morfina e os endocanabinóides: uma íntima relação

Interações entre os sistemas canabinóides e opióides são recíprocos para modular a dor. Porém, não se sabe ao certo qual o papel e a importância do sistema canabinóide nos efeitos antinociceptivos dos opióides. Baseados neste fato, os autores procuraram elucidar tais interações e destacar o envolvimento do sistema canabinóide na modulação da dor durante ativação espinal e periférica do sistema opióide.

Para realizar os testes, os autores utilizaram camundongos machos (selvagens e nocautes para os receptores canabinóides 1 e 2), diferenciados em 4 genótipos e analisados em dois modelos de dor (formalina intraplantar e *tail flick*). A administração subcutânea e intratecal de morfina geraram analgesia e os níveis de receptores opióides μ (MOPR) em cada um dos quatro genótipos utilizados foi medido pelo ensaio de saturação na medula espinal dos camundongos (n=3/grupo) e imunofluorescência contra MOPR espinal.

Na fase tardia do teste da formalina os autores notaram efeito analgésico da morfina em camundongos selvagens em relação à administração de salina, mas ao mesmo tempo o efeito intraplantar foi diminuído nos camundongos nocautes quando comparados com camundongos selvagens. Os efeitos antinociceptivos da morfina na administração intratecal foram praticamente anulados em camundongos nocautes, porém na administração subcutânea as propriedades antinociceptivas da morfina foram preservadas em camundongos nocaute nos dois modelos de teste. O ensaio de saturação e imunofluorescência contra MOPR revelaram que os níveis de MOPR espinal não diferiram entre camundongos selvagens e nocautes.

Efeitos antinociceptivos periféricos e espinais da morfina estão diminuídos na fase inflamatória do teste de formalina em camundongos nocautes, considerando que os efeitos sistêmicos estejam preservados. Os autores alegam que essa discrepância na efetividade analgésica da morfina revela a existência de uma interação entre os sistemas canabinóides e opióides que, aparentemente, não é causada por diminuição na expressão de MOPR nos diferentes genótipos. Trabalhos adicionais são necessários para melhor compreensão das interações entre os dois sistemas.

Referência: J. DESROCHES¹, J.-F. BOUCHARD², L. GENDRON⁴, P. BEAULIEU^{1,3}. Congresso Neuroscience 2011, Washington DC, 2011. 1Pharmacol., 2Sch. of Optometry, 3Anesthesiol., Univ. de Montreal, Montreal, QC, Canada; 4Physiol. and Biophysics, Univ. de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada. Congresso Neuroscience 2011 / Washington DC.

10° SIMBIDOR - 2011 - São Paulo - Brasil

7. O mecanismo da analgesia tópica a base de óxido nítrico

O Óxido Nítrico (NO) é uma molécula sinalizadora que pode atuar na pró-nocicepção e na anti-nocicepção, central ou periféricamente, dependente de alguns fatores, como quantidade de óxido nítrico biodisponível, natureza do estímulo, entre outros. Neste estudo os autores comparam o efeito analgésico associado à administração tópica de hidrogel incorporado com nitrosotiol S-nitrosoglutathione (GSNO), que é um doador de NO e a implicação do inibidor seletivo de guanilato ciclase (ODQ).

Para os testes foram utilizados ratos Wistar machos submetidos a dois modelos de inflamação (ou injeção intraplantar de carragenina ou prostaglandina E2 (10ng/pata)). O

hidrogel (Pluronic F-127) contendo GSNO 150mM foi administrado topicamente na pata em conjunto ou duas horas após os estímulos pró-inflamatórios. Os modelos utilizados para a quantificação da hipernocicepção foram Randall e Selitto modificado. No modelo de carragenina observou-se significativa redução na hipernocicepção com aplicação de GSNO conjunta e duas horas após o estímulo. Já no modelo de prostaglandina a redução foi observada apenas com a administração conjunta. O ODQ reverteu o efeito analgésico da GSNO em ambos os modelos.

Os dois modelos tiveram o efeito analgésico de GSNO inibidos por ODQ, evidenciando que o possível mecanismo antinociceptivo é dependente da doação de NO da GSNO. Assim os autores afirmam que a GSNO apresenta um inegável potencial analgésico, dando brecha a possibilidades terapêuticas futuras dos doadores de NO.

Referência: Vercelino, R.; Cunha, T. M.; Cunha, F. Q.; Ferreira, S. H.; Oliveira, M. G. Universidade Estadual de Campinas, Universidade de São Paulo. 10º SIMBIDOR.

8. Nevralgia do trigêmeo

Os autores investigaram neste trabalho alterações morfológicas que se formam em correlação ao desenvolvimento da dor ao longo do tempo em um modelo experimental de nevralgia do trigêmeo e, também, demonstraram as aplicabilidades deste modelo como ferramenta de estudo da dor neuropática trigeminal.

Para realização do estudo foram utilizados ratos Wistar machos adultos, submetidos à colocação de ligaduras em torno do nervo infraorbitário, reproduzindo assim o modelo experimental de nevralgia do trigêmeo. Foram realizadas avaliações de comportamento espontâneo e evocado à estimulação mecânica para detecção das alterações comportamentais indicativas de dor neuropática. Após 15 dias, os nervos trigêmeos foram processados para microscopia. Os autores detectaram hiperresponsividade aos filamentos de Von Frey, o que sugere desenvolvimento de alodinia mecânica. As alterações observadas no nervo trigêmeo foram: axônios lesados e vacuolizados e perda completa da arquitetura tecidual, também apresentando desmielinização e degeneração das bainhas de mielina. Observou-se por meio de análise morfométrica que houve aumento de celularidade, que pode ser compreendida como resposta proliferativa das células da glia à lesão.

O estudo demonstra, então, alterações morfológicas como o comprometimento estrutural dos fascículos nervosos, axônios e bainhas de mielina, que podem ser à base das alterações comportamentais observadas. Assim, o estudo demonstra sua contribuição como ferramenta para o estudo dos mecanismos e processos celulares envolvidos na dor neuropática trigeminal, já que a desmielinização se faz presente no estudo e esta é relacionada à dor neuropática.

Referência: Oliveira, A. P.; Lício, C. S. A.; Siqueira, J. M.; Massensini, A. R.; Moraes, M. F. D.; Tafuri, W. L.; Arantes, R. M. E.; Leite, C. M. A. Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Ouro Preto. 10º SIMBIDOR.

9. Fotobiomodulação laser e dor

O presente estudo visa verificar efeitos do laser de baixa potência sobre a intensidade da dor e o limiar de dor à pressão (LDP) nas regiões dolorosas dos músculos masseter e temporal em pacientes com Disfunção Temporomandibular (DTM), já que esta terapia tem despertado interesse clínico em algumas síndromes crônicas dolorosas, por causa de suas propriedades analgésicas.

Os autores utilizaram 12 sujeitos com diagnóstico prévio de DTM segundo os critérios do *Research Diagnostic Criteria*. O laser terapêutico utilizado foi o Photon Laser III Odontológico, com diodo semiconductor de AsGaAl, com tempo de aplicação de 19 segundos, de modo contínuo através da técnica pontual nas regiões dolorosas dos músculos masseter e temporal, 2 vezes por semanas, durante 4 semanas. Estatisticamente houve uma redução

significativa na intensidade da dor em todas as sessões, com exceção da primeira. Após a décima sessão e por trinta dias foi observado um aumento de 60% nos limiares de dor à pressão nos músculos masseter e uma diminuição de 70% na intensidade da dor referida.

Apesar do pequeno número de sujeitos avaliados, o laser pode ser sugerido como adjuvante no tratamento da dor decorrente das DTMs, pois o mesmo se mostrou efetivo na redução de intensidade de dor e aumento no limiar de dor à pressão dos músculos nestes sujeitos.

Referência: Porporatti, A. L.; Maia, M. L. M.; Conti, P. C. R.; Costa, Y. M.; Ribeiro, M. A. G.; Maia, L. G.; Bonjardim, L. R. Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Sergipe, Universidade Tiradentes. 10º SIMBIDOR.

10. Desenvolvimento de novos analgésicos

Existe uma busca por novos compostos antiinflamatórios com menores efeitos colaterais. Os novos derivados químicos com núcleo pirazol foram identificados como possíveis protótipos destas drogas. Este trabalho traz como objetivo a avaliação do efeito antinociceptivo do composto químico derivado do núcleo pirazol (LQFM-002) sintetizado pelo Laboratório de Química Medicinal Farmacêutica - FF-UFG.

O efeito antinociceptivo do LQFM-002 foi avaliado utilizando as seguintes metodologias: ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina e testes de placa quente. O composto LQFM-002 reduziu as contorções em $85,7 \pm 3,9\%$, em comparação ao grupo controle. A indometacina usada como controle positivo reduziu as contorções para $56,0 \pm 5,17\%$. Na dor induzida por formalina os resultados mostraram que o composto LQFM-002 reduziu o tempo de lambida nas fases neurogênica e inflamatória para $59,0 \pm 4,30s$ e $124,0 \pm 26,2s$, respectivamente, quando comparado ao grupo controle (DMSO 20%): $93,0 \pm 7,5s$ e $231,6 \pm 18,0s$ e a morfina reduziu tanto a primeira quanto a segunda fase da dor induzida por formalina para $13,5 \pm 3,5s$ e $0,0 \pm 0,0s$, já a indometacina reduziu apenas a dor inflamatória para $62,7 \pm 7,9s$. No teste da placa quente, o LQFM-002 aumentou a latência 90 minutos após o tratamento e a morfina apresentou atividade antinociceptiva significativa. Para o ensaio de dor induzida por formalina e para examinar a ação do composto LQFM-002 nos receptores opióides para o efeito antinociceptivo, os animais foram pré-tratados com naloxona, que acabou por reverter o efeito do LQFM-002 ($200\mu\text{mol/kg}$) na primeira fase da dor induzida por formalina.

Foi observado com o resultado dos ensaios que o composto químico LQFM-002 contendo um núcleo pirazol demonstrou atividade antinociceptiva relacionada à ação deste composto nos receptores opióides.

Referência: Lino, R. C. 1; Florentino, I. F. 1; Galdino, P. M. 1; Nascimento, M. V. M. 1; Gomes, M. N. 2; Menegatti, R. 2; Costa, E. A. 1. 1 Instituto de Ciências Biológicas II - UFG, ICB-II / UFG, 2 Faculdade de Farmácia - UFG, FF-UFG. 10º SIMBIDOR.