

Caderno Especial - Parte 2: Trabalhos Apresentados em Congressos de Dor em 2007**1. Fibras amielinizadas do tipo C são importantes para a hipernocicepção induzida por PGE2 administrada nos tecidos intradérmico e subcutâneo**

As fibras A-delta, mielinizadas, em conjunto com as fibras C, amielinizadas, compõem o sistema aferente primário nociceptivo, sendo que as fibras C (cerca de 80%) são responsáveis pela transmissão da dor lenta e difusa. Com base na capacidade da PGE2 sensibilizar as fibras nociceptivas, porém com efeitos diferentes quando administrada nos tecidos dérmico ou subcutâneo, o trabalho apresentado na FESBE por Rodrigues e cols., da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) – USP, objetivou avaliar a participação relativa destas fibras amielinizadas na hipernocicepção induzida pela PGE2 nestes tecidos. Ratos Wistar machos adultos foram tratados, por via intraganglionar, com capsaicina (3%), um agente destruidor de fibras C. Quarenta e oito horas após, tiveram a hipernocicepção avaliada pelo método de pressão crescente na pata (von Frey eletrônico) e observou-se que os animais que receberam capsaicina por via intraganglionar tiveram o limiar de hipernocicepção aumentado quando comparados aos animais que não receberam capsaicina. Também foi observado que a hipernocicepção induzida por 100ng de PGE2, administrada tanto por via intradérmica quanto por via subcutânea, foi reduzida nos animais que receberam previamente a capsaicina. Concluindo, segundo os dados, as fibras C são importantes para a condução do estímulo hipernociceptivo induzido pela PGE2 em ambos tecidos dérmico e subcutâneo.

Trabalho original: Avaliação da hipernocicepção mediada pela PGE2 em ratos submetidos à destruição de fibras C por capsaicina - Poster 36.032 – área Farmacologia da Inflamação e Dor.

Autores e procedência do estudo: 1Rodrigues, M. A.**; 2Ferrari, L. F.**; 3Lotufo, C. M. C.; 4Parada, C. A.; 5Cunha, F. Q.; 6Ferreira, S. H.; 1, 2, 3, 4, 5, 6Departamento de Farmacologia, FMRP-USP.

2. Estudo mostra novos mecanismos pronociceptivos operados por receptores de bradicinina B2 envolvidos na hipernocicepção associada à neuropatia induzida por ligadura de nervos em ratos

Trabalho apresentado por Werner e cols., da Universidade de Ferrara, na Itália, em associação com pesquisadores das Universidades Federais de Santa Catarina (UFSC) e do Paraná (UFPR), mostrou que a ligadura de nervos L5 e L6 de ratos induz aumento da expressão de receptores de bradicinina do subtipo 2 (B2) nos nervos L4-L6 ipsilaterais e hipernocicepção térmica e mecânica que é parcialmente revertida por bloqueador seletivo para esse receptor. Além disso, por meio de microscopia de fluorescência confocal, foi constatado que a imunorreatividade para receptores B2 co-localiza-se com fibras neuronais do tipo C não-peptidérgicas, e mielinizadas do tipo A, nos gânglios das raízes dorsais (GRDs) de nervos L4 e L5L6 de ratos-controles, e L4 de ratos hipernociceptivos. No GRD dos nervos L5L6 lesionados, observou-se expressão de receptores B2 principalmente em fibras do tipo A, e marcante redução dessa expressão em fibras C. No estudo não foi detectado imunorreatividade para esses receptores em células da glia do GRD. Em culturas de GRD, a bradicinina produziu aumento concentração-dependente do influxo de cálcio, sendo este aumento duas vezes maior, em relação ao controle, no GRD do L5L6 lesionado. Esta resposta foi reduzida por antagonista de receptor B2 ou indometacina, porém insensível ao antagonista de receptor B1 e a bloqueadores de canais TRP. Estes resultados fornecem

evidências para novos mecanismos pronociceptivos operados por receptores B2 na neuropatia induzida por ligadura de nervo.

Trabalho original: *Expression and function of kinin B2 receptors in injured dorsal root ganglion neurons during neuropathy induced by spinal nerve ligation in rats* - Poster 07.026

Autores e procedência do estudo: Werner, M. F. P.1; Franco, C. R. C.2; Trevisani, M.3; Campi, B.3; Andre, E.3; Geppetti, P.3; Rae, G. A.1 - 1UFSC - Farmacologia; 2UFPR - Biologia Celular; 3University of Ferrara, Italy - Exp. Clin. Med.

3. Ativação de diferentes tipos de receptores serotoninérgicos periféricos produz efeitos antagônicos

A serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) é uma amina que participa da modulação da dor por ativação de receptores específicos. Em trabalho realizado por pesquisadores do Instituto Butantã, os autores tiveram como objetivo caracterizar a participação dos receptores serotoninérgicos na modulação da dor periférica. O limiar nociceptivo foi avaliado pelo teste de pressão na pata de ratos, aplicado antes e em diferentes tempos após os tratamentos farmacológicos com os agonistas específicos de receptores 5-HT 8-OH-DAPT (HT1a-seletivo; 0.2, 1 e 5 µg / pata), α-metil-5-HT (5-HT2-específico; 0.2, 1 e 5 µg / pata) e Biguanida (5-HT3-seletivo; 0.2, 1 e 5 µg / pata), por via intraplantar (i.pl.). Foi observado que o 8-OH-DAPT e o α-metil-5-HT produziram hipernocicepção dose-dependente. Além disso, o 8-OH-DAPT também induziu a formação de edema. Em contraste, a Biguanida induziu efeito antinociceptivo, detectado 30 e 60 minutos após sua administração. Dessa maneira, o trabalho sugere que a ativação dos receptores 5-HT1a e 5-HT2 promovem hipernocicepção, enquanto que, a ativação do receptor 5HT3 promove analgesia periférica.

Trabalho original: *Evaluation of peripheral analgesic effect of 5-HT receptor agonists* - Poster 07.032

Autores e procedência do estudo: Ferreira-Junior, W. A.1; Zaharenko, A. J.1; Brigatte, P.2; Gutierrez, V.2; Freitas, J. C.1; Picolo, G.2; Cury, Y.2 - 1IB - USP - Fisiologia; 2Instituto Butantan – Fisiopatologia.

4. Sinalização intracelular na nocicepção espontânea e térmica induzidas pela endotelina – diferentes MAPK estariam envolvidas nesses dois tipos de nocicepção

Em trabalho apresentado na SBFTE por Motta e cols., da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), foram avaliados os mecanismos intracelulares ativados pela endotelina-1 (ET-1) para induzir hipernocicepção manifesta e térmica. Foi detectado, por meio de experimentos comportamentais e de técnicas de biologia molecular, que a ET-1 ativa vias intracelulares diferentes para induzir nocicepção manifesta (via fosfolipase C [PLC], proteína quinase C [PKC] e a proteína quinase ativada por mitógeno [MAPK] ERK 1/2) e hipernocicepção térmica (PLC, PKC e a MAPK p38).

Comentários da redação: Esses resultados sugerem novas abordagens farmacológicas para inibir a atividade nociceptiva da ET-1 e de outros mediadores que atuam via ET-1, como as citocinas interferon gama (IFN-g) e as interleucinas(IL)-12, IL-15 e IL-18, por exemplo.

Trabalho original: *Overt nociception and thermal hyperalgesia induced by endothelin-1 in rats are mediated via phospholipase C, protein kinase C AND MAP kinases* - Poster 07.034

Autores e procedência do estudo: Motta, E. M.1; Rae, G. A.1; Calixto, J. B.1; Medeiros, R.1 - 1UFSC – Farmacologia.

5. Trabalho sugere que uma nova citocina da família da IL-1, a IL-33, pode ser importante para o início da dor inflamatória induzida por estímulo imunológico

Trabalho apresentado por Verri e cols., do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP, avaliou a atividade hipernociceptiva da interleucina(IL)-33. Os resultados indicam que a IL-33 medeia a hipernocicepção em modelo de inflamação imuno-específica pela liberação de

citocinas como o Fator de Necrose Tumoral(TNF)- α , a IL-1 β e o interferon(IFN)- γ , além de endotelinas e prostaglandina E2.

Comentários da redação: Esta é a primeira evidência de que a IL-33 pode mediar uma resposta do tipo Th1, sendo que, até o momento, sua atividade só havia sido relacionada a respostas do tipo Th2. Ainda, considerando que seu mecanismo de hipernocicepção envolve a indução da produção de mediadores já consagrados como alvos terapêuticos, a perspectiva de que a IL-33 também possa ser um desses alvos é grande.

Trabalho original: *IL-33 mediates MBSA challenge-induced hypernociception in mice by a sequential cascade mechanism* - Poster 07.040

Autores e procedência do estudo: Verri Jr., W. A.1; Guerrero, A. T. G.1; Fukada, S. Y.1; Valerio, D. A.2; Cunha, T. M.1; Liew, F. Y.3; Ferreira, S. H.1; Cunha, F. de Q.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia; 2FCFRP - USP -Toxicologia; 3University of Glasgow - Immunology.

6. Receptores EP2 presentes nos tecidos dérmico e subcutâneo participam da hipernocicepção mecânica induzida pela prostaglandina E2

A PGE2, administrada por via intradérmica (id), produz efeito que dura aproximadamente 1 hora, com pico aos 15 min. Já quando a mesma é administrada no tecido subcutâneo (sc), induz hipernocicepção com duração de até 6 horas, com pico de efeito na terceira hora. Considerando que a PGE2 pode exercer sua atividade biológica por meio dos receptores EP1 a EP4, Rodrigues e cols. verificaram qual seria a participação dos receptores prostanoídes do subtipo EP2 na mediação da hipernocicepção em ambos os tecidos. A hipernocicepção mecânica foi avaliada pelo método de pressão crescente na pata de ratos adultos Wistar. Os animais apresentaram hipernocicepção induzida pela PGE2 (100ng / pata) ou pela butaprostá (agonista EP2-seletivo; 10ng / pata) administradas no tecido dérmico ou no tecido subcutâneo, que foram bloqueadas tanto pelo antagonista EP1/EP2 AH6809 (7,5ng / pata) quanto pelo inibidor de proteína quinase A (PKA) AKAPI St-Ht31 (0,3 μ g / pata). O tratamento prévio por via intratecal com oligodeoxinucleotídeo antisense (ODN-AS) contra esse subtipo de receptor reduziu significativamente sua expressão (confirmada por real time RT-PCR) e bloqueou a hipernocicepção induzida pela PGE2 também em ambos os tecidos. Segundo os autores, os resultados indicam que os receptores EP2 estão envolvidos na hipernocicepção induzida pela PGE2 administrada nos tecidos sc e id, além de, inclusive, sugerirem que a ativação de PKA e o aumento de AMPc participam deste fenômeno.

Trabalho original: Participação de receptores EP2 na hipernocicepção mecânica induzida pela administração de prostaglandina E2 nos tecidos dérmicos e subcutâneos - Poster 07.043

Autores e procedência do estudo: Rodrigues, M. A.1; Ferrari, L. F.1; Parada, C. A.1; Cunha, F. de Q.1; Ferreira, S. H.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia.

7. Analgesia induzida pela 15d-prostaglandin J2 envolve ativação de receptores opióides periféricos

A 15-deoxy-D12,14-Prostaglandina J2 (15d-PGJ2) é um ligante endógeno do peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ), e é reconhecida agora como potente mediador anti-inflamatório. Em trabalho apresentado por Souza e cols., do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto(FMRP)-USP, foi avaliado o efeito da 15d-PGJ2 sobre a hipernocicepção inflamatória e os possíveis mecanismos envolvidos neste efeito. A metodologia utilizada envolveu avaliação da hipernocicepção mecânica pelo teste de pressão crescente na pata de ratos (von Frey eletrônico) e avaliação indireta do acúmulo de macrófagos pela quantificação da atividade da enzima N-acetyl-glucosaminidase (NAG). Foi observado que a administração de 15d-PGJ2 (30-300 ng / pata) inibiu a hipernocicepção induzida por carragenina (100 μ g / pata) ou pelo mediador inflamatório prostaglandina E2 (PGE2). Entretanto, a administração de 15d-PGJ2 diretamente no gânglio da raiz dorsal (GRD), onde está localizado o corpo celular dos neurônios nociceptivos que inervam a pata,

foi ineficaz para bloquear a hipernocicepção induzida pela PGE2. O efeito antinociceptivo da 15d-PGJ2 foi realçado pelo aumento da população de macrófagos na pata após injeção local de tioglicolato, sugerindo o envolvimento dessas células na antinocicepção induzida pela 15d-PGJ2. Além disso, foi observado bloqueio dessa antinocicepção por naloxona e pelo antagonista do receptor PPARgamma GW9662, o que sugere o envolvimento de opióides periféricos e de receptores PPAR-gamma neste fenômeno. Ainda, uma vez que, similarmente aos opióides, o efeito antinociceptivo da 15d-PGJ2 é dependente da ativação da via L-arginina / óxido nítrico (NO) / cGMP / proteína quinase G (PKG), o pré-tratamento com inibidores das enzimas NO sintase (LNMMMA), guanilato ciclase (ODQ) e da PKG (KT5823) ou com o bloqueador de canais de potássio ATP-sensíveis glibenclamida preveniu seu efeito sobre a hipernocicepção induzida por PGE2. Esses resultados sugerem que o mecanismo de ação analgésica da 15d-PGJ2 envolve a ativação de receptores PPAR-gamma, com conseqüente liberação de opióides endógenos, provavelmente por macrófagos residentes.

Trabalho original: *15d-prostaglandin J2 inhibits inflammatory hypernociception: involvement of peripheral opioid receptor* - Poster 07.044

Autores e procedência do estudo: Souza, G. R.1; Napimoga, M. H.2; Cunha, T. M.1; Ferrari, L. F.1; Parada, C. A.1; Ferreira, S. H.1; Cunha, F. de Q.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia; 2UNIUBE - Biologia Celular e Molecular.

8. Receptores B1 e B2 participam da dor muscular e pós-operatória experimentais

As cininas, incluindo a bradicinina, a calidina e outros metabólitos, são peptídeos produzidos pelo sistema cinina-caliceína. Esses peptídeos desencadeiam uma série de efeitos fisiológicos, incluindo o controle da pressão sanguínea e da permeabilidade vascular. Além disso, parecem estar envolvidas em algumas patologias, como a dor neuropática, por exemplo. Segundo diversos trabalhos, elas atuam em uma família de receptores acoplados à proteína G, especialmente os chamados B1 e B2. O grupo de pesquisadores do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) liderado pelo Prof. Calixto avaliou a participação desses receptores em dois modelos experimentais de dor neuropática em camundongos, o de lesão incisional na pata e a estimulação nociceptiva por administração de formalina no músculo gastrocnêmio. Segundo foi verificado, antagonistas não-peptídicos, sendo um seletivo para receptores B1 e outro seletivo para receptores B2, foram eficazes em bloquear a hipernocicepção mecânica no teste da formalina. Entretanto, um antagonista peptídico seletivo para o receptor B1 não teve esse efeito. Já no modelo de lesão incisional da pata, apenas os antagonistas B1-seletivos (tanto peptídico como não-peptídico) inibiram a hipernocicepção mecânica, mas não a térmica. Já o antagonista não-peptídico B2-seletivo não apresentou efeito anti-hipernociceptivo mecânico e nem térmico. Assim, os autores concluíram que a nocicepção induzida pela injeção intramuscular de formalina em camundongos é, pelo menos em parte, mediada pelo sistema cinina, via ativação de ambos os tipos de receptores (B1 e B2). Por outro lado, a nocicepção observada no modelo de lesão incisional da pata parece ser mediada em grande parte pelo receptor B1. Contudo, mais estudos devem ser realizados para determinar a possibilidade também de envolvimento dos receptores B2 nesse modelo.

Trabalho original: *Participation of kinins in an experimental muscle and post-operative pain model in mice* - Poster 07.045

Autores e procedência do estudo: Garda, A. B.1; Paszcuk, A. F.1; Koepp, J.1; Calixto, J. B.1 - 1UFSC - Farmacologia.

9. Fator de transcrição nuclear kappa B (NF-KB) participa da manutenção da hipernocicepção persistente de origem inflamatória

As dores crônicas de origem inflamatória são consideradas graves problemas de saúde pública, uma vez que impossibilitam o indivíduo de exercer suas atividades regulares,

normalmente trazendo problemas econômicos e psicológicos. Com o objetivo de melhor compreender esta patologia, foi desenvolvido, por Ferreira e cols. (1990), um modelo de hiperalgesia inflamatória crônica em ratos e camundongos, no qual administrações diárias de prostaglandina E2 (PGE2) durante 14 dias induzem um estado de hipernocicepção mecânica persistente (HMP) por mais de 30 dias. No presente trabalho foi investigada a participação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) na manutenção da HMP e os eventos moleculares associados com sua ativação. A hipernocicepção mecânica foi avaliada pelo teste de pressão crescente na pata de ratos (von Frey eletrônico) e, a ativação do NF-kB durante HMP, analisada pela quantificação de sua translocação nuclear em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) utilizando imunofluorescência confocal. Primeiramente, observou-se aumento na translocação do fator para o núcleo dos neurônios em animais submetidos à HMP. Ainda, confirmando a importância da ativação do NF-kB para a manutenção da HMP, a administração intratecal do inibidor seletivo do NFkB pyrrolidone dithiocarbamate (PDTC; 33 ng / 10 microlitros) durante 4 dias consecutivos, sendo iniciado o tratamento no 1º dia após o término da fase de indução da HMP, reduziu significativamente a hipernocicepção persistente assim como a translocação do NF-kB para o núcleo. Além disso, o tratamento dos animais com oligodeoxinucleotídeo antisense (ODN-AS) contra NF-kB, o qual reduz os níveis de RNAm para este fator de transcrição, administrado por 5 dias consecutivos, também reduziu a HMP induzida por PGE2. Em seguida, foi investigada a participação das proteínas quinases A e C (PKA e PKC, respectivamente) na manutenção da HMP. Verificou-se que a administração intraplantar de inibidores destas proteínas quinases (H-89, inibidor de PKA - 27µg / pata; iPKCe, inibidor de PKC - 3µg / pata) reduziu a HMP e também a translocação do NF-kB para o núcleo. Estes resultados sugerem que o NF-kB tem participação efetiva na manutenção da hipernocicepção persistente, e que provavelmente sua ativação depende das proteínas quinases A e C.

Referência citada: Ferreira SH, Lorenzetti BB, De Campos DI. *Induction, blockade and restoration of a persistent hypersensitive state*. Pain. 1990 Sep;42(3):365-71.

Trabalho original: O fator de transcrição nuclear kappa B (NF-KB) na hipernocicepção persistente de origem inflamatória - Poster 07.046

Autores e procedência do estudo: Souza, G. R.1; Lotufo, C. M. da C.1; Funez, M. I.1; Villarreal, C. F.1; Cunha, F. de Q.1; Ferreira, S. H.1; Parada, C. A.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia.

10. Estudo mostra o papel das quimiocinas derivadas de queratinócitos na hipernocicepção mecânica induzida em dois modelos de dor neuropática em camundongos

O envolvimento de citocinas pró-inflamatórias em lesões no nervo periférico tem sido bastante investigado, inclusive sua contribuição para o desenvolvimento de dores neuropáticas (Stoll e cols., 2002). Ainda, o papel de algumas quimiocinas neste tipo de dor também foi sugerido (Verri e cols., 2006). Considerando que as quimiocinas derivadas de queratinócitos foram observadas participarem do desenvolvimento da dor inflamatória (Cunha e cols., 2005), o trabalho realizado por Manjavachi e cols., apresentado na SBFTE, em Ribeirão Preto, avaliou a participação das mesmas tanto na gênese como na manutenção de dores de origem neuropática. Dois modelos experimentais de dor neuropática em camundongos (avulsão do plexo braquial [BPA] e ligadura parcial do nervo ciático [PSNL]) foram utilizados, sendo a hipernocicepção mecânica mensurada pelo método de filamentos de von Frey. Foi observado que o tratamento local com anticorpo anti- quimiocina imediatamente após a indução de dor neuropática preveniu a hipernocicepção mecânica durante 30 dias após a cirurgia. Em adição, a administração sistêmica do anticorpo no momento da cirurgia causou significativa inibição da resposta hipernociceptiva mecânica. O tratamento por via endovenosa (e.v.) com o anticorpo no 4º dia pós-cirurgia também inibiu a hipernocicepção mecânica, um efeito que persistiu por 4 horas após a administração do

anticorpo em ambos os modelos de dor neuropática. Com base nestes resultados, os autores sugerem que as quimiocinas possuem um papel importante na gênese e na manutenção da hipernocicepção mecânica nos dois modelos de dor neuropática em camundongos, o BPA e o PSNL.

Referências citadas: Cunha, T.M. et al., PNAS 102: 1755, 2005; Stoll, G. et al. J. Peripher Nerv Syst. 7:13, 2002; Verri, W.A. Jr. et al. Pharmacol Ther. 12:116, 2006.

Trabalho original: *The role of keratinocyte-derived chemokine (KC) in the mechanical hypernociception induced by neuropathic pain models in mice* - Poster 07.047

Autores e procedência do estudo: Manjavachi, M. N.1; Paszcuk, A. F.1; Quintao, N. L. M.1; Passos, G. F.1; Calixto, J. B.1 - 1UFSC – Farmacologia.

11. Atividade analgésica do produto bioativo da enzima fosfolipase A2 lisofosfatidilcolina envolve a participação do óxido nítrico

Sabe-se que o produto bioativo da enzima fosfolipase A2, a lisofosfatidilcolina (LPC), regula várias atividades celulares, além de diminuir a resposta inflamatória. O painel 07.048, apresentado na SBFTE, avaliou a atividade deste produto em modelo experimental de nocicepção manifesta (contorções induzidas por ácido acético) e de hipernocicepção inflamatória (induzida por injeção intraplantar de carragenina e avaliada por meio do teste de pressão crescente na pata de camundongos – von Frey eletrônico). A LPC reduziu o número de contorções abdominais e inibiu a hipernocicepção induzida por carragenina. Para avaliar a participação do óxido nítrico (NO) foi utilizado um inibidor não-seletivo da enzima sintase do NO, o L-NNMA. Segundo foi observado, a LPC possui atividade analgésica, sendo que seu mecanismo parece envolver a participação do NO.

Trabalho original: Atividade analgésica da lisofosfatidilcolina: participação do óxido nítrico - Poster 07.048

Autores e procedência do estudo: Araldi, D.1; Guerrero, A. T. G.1; Dal Secco, D.1; Freitas, A.1; Garzón-Santodomingo, T.1; Cunha, T. M.1; Verri Jr., W. A.1; Cunha, F. de Q.1; Ferreira, S. H.1; Parada, C. A.1 - 1FMRP - USP – Farmacologia.

12. TNF- α , IL-1 β e a quimiocina KC participam da hipernocicepção mecânica articular associada à monoartrite na junção tibio-tarsal

A artrite reumatóide é uma das doenças inflamatórias mais comuns e é freqüentemente acompanhada por dor e danos na articulação causados pela inflamação, proliferação de células sinoviais, formação de pannus e erosão óssea. As citocinas pró-inflamatórias Fator de Necrose Tumoral(TNF)- α e interleucina(IL)-1 β e certas quimiocinas têm sido demonstradas possuírem um papel fundamental na patogênese dessa doença, e o modelo experimental de injeção intra-articular de zimosan tem sido usado para estudá-la. Esta injeção induz inflamação local, com liberação de mediadores inflamatórios e sensibilização dos nociceptores (hipernocicepção). Em trabalho apresentado por Guerrero e cols., pós-graduanda do Laboratório de Dor e Inflamação do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP, o papel das citocinas e quimiocinas na monoartrite induzida por zimosan em camundongos (C57BL/6) foi investigado. A injeção tibio-tarsal de zimosan induziu produção de TNF- α , IL-1 β e da quimiocina KC de modo tempo-dependente. A resposta hipernociceptiva e a atividade da mieloperoxidase foram reduzidas nos camundongos P55 (-/-). O pré-tratamento com antagonista do receptor para IL-1 ou com antagonista dos receptores para quimiocinas CXCR1 e CXCR2 também inibiu a hipernocicepção mecânica articular e o aumento da atividade de mieloperoxidase induzidas pela injeção de zimosan. A partir desses resultados, o estudo indica que o TNF- α , a IL-1 β e a quimiocina KC estão envolvidas na hipernocicepção mecânica articular induzida por zimosan e na infiltração de leucócitos, como sugerido pela atividade de mieloperoxidase.

Trabalho original: *Zymosan-induced tibio-tarsal joint monoarthritis: role of TNF- α , IL-1 β and KC on mechanical articular hypernociception* - Poster 07.049

Autores e procedência do estudo: Guerrero, A. T. G.1; Verri Jr., W. A.1; Cunha, T. M.1; Cunha, F. de Q.1; Ferreira, S. H.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia.

13. Atividade analgésica de três plantas conhecidas popularmente por nomes de medicamentos é demonstrada experimentalmente em testes para avaliar nocicepção periférica e central

Painel apresentado por Pires e Mendes, do Departamento de Psicobiologia do Cebrid e da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), respectivamente, investigou o efeito analgésico e antiinflamatório de extratos hidroalcoólicos de três plantas do bioma brasileiro com perfil etno-farmacológico analgésico. Camundongos receberam por via oral doses de 500 e 1000 mg / Kg, 30 minutos antes da aplicação dos estímulos álgicos (injeção de formalina ou ácido acético no método de nocicepção visceral, sendo o efeito avaliado no teste de contorções abdominais, ou aplicação de estímulo térmico no método de nocicepção térmica de placa quente). Animais que receberam morfina e ácido acetilsalicílico foram utilizados como grupos-controles.

A prospecção de fármacos e biomoléculas capazes de induzir analgesia é muito importante, mas a exploração de extratos brutos de plantas é muitas vezes confusa, devido à riqueza da química de metabólitos secundários que, muitas vezes, é encontrada no reino vegetal. Uma das espécies estudadas, por exemplo, o boldo-brasileiro (*Plectranthus barbatus* Andrews), apresenta inúmeros constituintes químicos, como barbatusol, barbatol, barbatusina, cariocal, ciclobutatusina, colenol, coleol, coliona, óleo essencial (rico em guaieno e fenchona), ferruginol e forskolina. As folhas frescas contêm 0,1% de óleo essencial e, as folhas secas ao ar, 0,3%. Assim, tem-se uma idéia da diversidade de testes necessários para se identificar os produtos que podem ter atividade e utilidade terapêutica. Neste trabalho, os autores se limitaram apenas à fase hidroalcoólica dos extratos das plantas em questão, mostrando que os extratos apresentam efeito antinociceptivo periférico em diferentes graus, já que funcionaram no teste do ácido acético e na segunda fase da formalina, mas não apresentaram atividade nos testes da placa quente e na primeira fase da formalina. Segundo os autores, uma vez que estes testes são apropriados para avaliar ação analgésica central, pôde-se diferenciar o local da ação observada.



Alternanthera dentata



Boldo-brasileiro – *Plectranthus barbatus* Andrews



Alfavaquinha - *Ocimum selloi* Benth

Trabalho original: Atividade analgésica periférica de três plantas conhecidas popularmente por nomes de medicamentos - Poster 09.092

Autores e procedência do estudo: Pires, J. M.1; Mendes, F. R.2 - 1Cebrid - Depto de Psicobiologia; 2UNIFESP - EPM - Psicobiologia.

14. Estimulação elétrica do córtex cerebral pode ser alternativa para alívio em pacientes selecionados com dor neuropática refratária ao tratamento clínico

Trabalho exposto por Brainer-Lima e cols. mostrou alívio da dor neuropática por estimulação elétrica do córtex pré-central em 3 pacientes refratários a outros tratamentos. Utilizando escala verbal analógica, foi demonstrado que o procedimento melhorou a dor em cerca de 90% no primeiro mês, estabilizando-se em 70% seis meses após a cirurgia. Como consequência, o alívio da dor possibilitou a diminuição do uso de medicamentos, melhorando significativamente a qualidade de vida com retorno ao trabalho dos 3 pacientes.

Trabalho original: Estimulação do córtex cerebral para tratar dor neuropática - neuromodulação - Trabalho 146-1

Autores e procedência do estudo: Paulo Thadeu Brainer-Lima (Clinica de Neurocirurgia Funcional /HMSJ e Neurocirurgia do Hospital da Restauração/UPE), Alessandra Mertens Brainer-Lima (Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhaes), Hildo Rocha Azevedo-filho (Neurocirurgia do Hospital da Restauração - Universidade de Pernambuco).

15. Uso de metadona pode ser uma alternativa interessante para o tratamento de dores crônicas não-oncológicas

A ocorrência de dores crônicas não-oncológicas (DCNO) resulta em elevado comprometimento da qualidade de vida de seus portadores. O controle da dor é um desafio para os clínicos, sendo que drogas como antidepressivos, anticonvulsivantes, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e benzodiazepínicos, são, classicamente, utilizadas no tratamento das DCNO. Entretanto, é interessante lembrar que os opióides podem ser uma alternativa promissora neste tratamento. No presente estudo foram avaliadas as informações disponíveis na literatura a respeito do uso de opióides para tratamento de DCNO, assim como a utilização da metadona como opção terapêutica. Os estudos descritos na literatura sobre o uso de opióides no controle da DCNO ainda são bastante limitados, contudo, essas drogas mostram-se bastante eficazes em alguns pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento clássico - ou por não terem alívio da dor ou por não tolerarem os

efeitos colaterais. A metadona popularizou-se na prevenção de síndrome de abstinência produzida pela interrupção abrupta da administração contínua de opióides. É um opióide sintético que apresenta um tempo máximo de ação, sendo um agonista dos receptores opióides mu, delta e kappa, além de também atuar como antagonista de receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) e bloqueador da recaptção de serotonina e noradrenalina. Também foi observado que seu efeito euforizante e a taxa de dependência psicológica e física são menores do que os de outros opióides. Assim, a metadona apresenta-se como uma boa opção no tratamento das DCNO, especialmente da dor neuropática. No entanto, apesar do evidente crescimento na prescrição de opióides para tratamento das DCNO, ainda são necessários estudos mais elucidativos sobre o assunto. Sua satisfatória relação custo-benefício, com eficácia igual a de outros opióides, e com menor custo e morbidade, são vantagens a serem consideradas, principalmente em casos de pacientes refratários ao tratamento com outros opióides.

Trabalho original: Opióides no tratamento de dor crônica não oncológica: metadona como opção terapêutica - Trabalho 249-2

Autores e procedência do estudo: Maria Celina Rubim Pereira (ULBRA), Silvana Teixeira Dal Ponte (ULBRA), Greice Kraft tramunt (ULBRA), Shelen Zancanela (ULBRA), Alexsander Bruch (ULBRA), Juliana Librelotto da Rosa (ULBRA), Denise Nema da Silva (ULBRA), Melissa Dias Mattos (ULBRA), Ana Cláudia Rodrigues Leopoldo (ULBRA), Flávia Klein Dias (ULBRA).

16. Acupuntura para alívio de migrêneas: alternativa para casos resistentes a tratamentos farmacológicos

Estudos têm sugerido que a analgesia promovida pela acupuntura ocorre por mecanismos envolvendo a liberação de endorfinas e serotonina. Casos clínicos apresentados no Congresso da SBED se basearam no fato desses pacientes não terem apresentado melhora com o tratamento medicamentoso convencional. Nos dois casos estudados, as pacientes apresentavam cefaléia temporal e pulsátil, acompanhada de náuseas e vômito (um dos pacientes era gestante). Foram utilizados pontos locais e pontos à distância. Uma das pacientes relatou alívio total da dor pulsátil após 15 minutos, enquanto que a paciente gestante relatou melhora da dor após 30 minutos. Em ambos os casos foi utilizada a escala visual analógica para mensuração da intensidade da dor. Os pesquisadores concluíram que o tratamento da crise de migrânea com acupuntura é eficaz, promovendo, inclusive, regressão da dor poucos minutos após sua aplicação. Esta forma de tratamento poderia ser utilizada nos serviços de emergência médica, principalmente naqueles pacientes que não respondem aos fármacos analgésicos.

Trabalho original: Tratamento abortivo da crise de migrânea com acupuntura - Trabalho 337-2

Autores e procedência do estudo: Tania Cursino de Menezes Couceiro (Hospital Barão de Lucena), Marcelo Moraes Valença (Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE).

17. Influenciando a percepção da dor como método para seu alívio: o uso da hipnose para controle da dor

A dor pode ser caracterizada de acordo com seus vários aspectos, sensorial-discriminativo e afetivo-emocional. Muitos estudiosos acreditam que sua intensidade e duração são diretamente dependentes da percepção que cada paciente possui, a qual é, por sua vez, diretamente influenciada por aspectos cognitivos e psicológicos individuais. Dessa forma, diferentes tipos de tratamento têm sido oferecidos para o controle e/ou diminuição da sensação dolorosa, de acordo com cada paciente. Um levantamento bibliográfico sobre a utilização da hipnose no controle da dor em diferentes contextos foi realizado, com o objetivo de observar se tal técnica de fato pode bloquear a influência da percepção individual e aumentar a chance de sucesso no tratamento. Para tal foram analisados resultados de

pesquisas compreendendo o período de 1978 a 2004. Após a análise do conteúdo os autores concluíram que a hipnose pode contribuir para um maior conhecimento do corpo/mente por parte do indivíduo, e de sua capacidade de auto-controle, o que pode colaborar para o manejo da dor e conseqüente melhora do bem-estar e da qualidade de vida dos pacientes. Ainda, é interessante notar que as dimensões cognitivas e afetivas da dor vêm sendo estudadas também por análise do funcionamento cerebral por técnicas que utilizam exames de imagem. Tais estudos permitem a melhor compreensão dos mecanismos de ação da hipnose sobre a dor, pois permitem a observação de áreas cerebrais responsáveis pelas dimensões da sensação dolorosa. Assim, segundo os autores, a hipnose pode inibir o caminho da percepção da dor, justificando a possibilidade de seu uso para o tratamento e controle da dor.

Trabalho original: A hipnose no controle da dor - Trabalho 342-1

Autores e procedência do estudo: Sabrina de Oliveira Sanches (Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC), Evânea Joana Scopel (Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC), Viviane Pacheco Gonçalves (Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC), Alessandra Bertinato P. Fonseca (Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC), Alexandro Andrade (Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC).

18. Toxina botulínica tipo A (BTX-A) é eficaz para controlar dores musculoesqueléticas

A toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem sido utilizada clinicamente para tratamento de inúmeras condições associadas a espasmos musculares ou hipertonicidade, pois tem a capacidade de reduzir o tônus muscular. Seu uso no controle de dores musculoesqueléticas, como as associadas à síndrome dolorosa miofascial (SDM) e cefaléias, que não respondem ao tratamento conservador prévio, foi avaliado em um grupo de 30 pacientes com dores crônicas, na maioria mulheres em torno dos 54 anos de idade, no Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Todos os pacientes apresentavam SDM ou alguma outra condição dolorosa, normalmente associada a alterações no tônus muscular. Os pacientes foram submetidos a exames neurológicos e musculoesqueléticos e a intensidade da dor foi avaliada por meio da Escala Verbal Analógica (VAS), que variava de zero (sem dor alguma) a dez (dor insuportável). Foi observada diminuição na média de intensidade de dor após o tratamento com a BTX-A e melhora nas atividades diárias dos pacientes. Os autores concluíram que o uso da BTX-A é uma boa alternativa para tratar dores crônicas, especialmente as que apresentam alterações como aumento do tônus muscular, já que atenuam esta condição.

Trabalho original: O uso de toxina botulínica tipo A (BTX-A) no tratamento de dor musculoesquelética - Trabalho 400-1

Autores e procedência do estudo: Tchia Yeng Lin; Liege M.Mentz; Maciel F. Murari; Gutemberg A. Gomes Jr; Luciane P. Dardin, Manoel Ja (Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

19. Micróglia espinal tem papel fundamental na dor neuropática associada à lesão na medula espinal

A perda de função é considerada a pior conseqüência das lesões na medula espinal. Além disso, cerca de 70% dos pacientes têm seu quadro piorado devido à presença de dor associada à lesão. Em palestra apresentada no Congresso *Neuron Glia Biology - Glial Cells in Health and Disease*, o pesquisador Stephen McMahon, do *King's College London*, mostrou resultados de seu trabalho no qual objetiva determinar a contribuição da ativação microglial para a dor associada à lesão na medula espinal, e verificar se a citocina pro-inflamatória TNF- α (Fator de Necrose Tumoral-alfa) também participa desse estado doloroso. Segundo os dados apresentados, o tratamento com inibidor da ativação da micróglia minociclina diminuiu a alodinia mecânica e a hipernocicepção térmica nas duas primeiras semanas após a

hemiseção da medula espinal em ratos. Essa diminuição na ativação microglial foi confirmada também pela redução no marcador de ativação da micróglia OX42. Além disso, a diminuição na expressão de C-fos sugeriu redução na atividade neuronal. O pré-tratamento intratecal com o antagonista de TNF- α etanercept teve significativo efeito redutor sobre a alodinia mecânica e sobre a ativação microglial duas e quatro semanas após a lesão. Embora o trabalho ainda não esteja concluído, o autor sugere que a ativação microglial tem papel fundamental na dor neuropática induzida por lesão medular, e que essa ativação está relacionada à liberação de TNF- α . Mais ainda, o direcionamento de terapias farmacológicas para as células microgliais pode ser uma boa alternativa para tratamento da dor associada às lesões de coluna vertebral.

Título da palestra: *The contribution of spinal microglia to spinal cord injury pain: experimental studies in rats* - Palestra 9.3

Palestrante: Stephen McMahon, Fabien Marchand - *King's College London, UK.*

20. Ativação da glia espinal induzida por opióides ocorre via receptores opióides não-clássicos: implicações clínicas e a procura pelo alvo

A liberação de citocinas proinflamatórias na glia espinal tem sido relacionada à perda da eficácia do tratamento analgésico com morfina, além de contribuir para a tolerância e conseqüente abandono do tratamento. Em contraste com as células neuronais, que se ligam apenas a (-)-opióides, a indução de citocinas proinflamatórias nas células da glia por opióides não é estereoseletiva, ou seja, esse mecanismo de aumento de citocinas na glia espinal é incomum e distinto do mecanismo farmacológico opióide neuronal. Interessantemente, as drogas antagonistas opióides também parecem perder sua estereoseletividade. Em palestra apresentada pelo Professor Hutchinson foi mostrado o trabalho realizado por um grupo de pesquisadores de diversos centros de pesquisa que demonstra que o isômero inativo do naloxone (um antagonista opióide não-seletivo) e o atenuador da ativação glial AV411 potenciam a analgesia induzida pela morfina, além de reduzir a tolerância, o comportamento induzido pela retirada e os efeitos-rebote. Esse conjunto de efeitos sugere que a supressão da ativação glial em diferentes níveis pode melhorar o controle clínico da dor e aumentar a segurança do uso de opióides. Mais ainda, o Prof. Hutchinson comentou que a ação do (+)-naloxone ocorre por antagonismo da ativação glial induzida por opióides, bloqueando assim o aumento de citocinas proinflamatórias espinais. Também foi comentada a presença de receptores opióides incomuns nas células gliais, os quais podem fazer parte dos efeitos descritos acima.

Título da palestra: *Opioid-induced glial activation via a non-classical opioid receptor: clinical implications & the search for the target* - Palestra 9.4

Palestrante: M. R. Hutchinson^{1,2}, B. D. Coats¹, Y. Zhang¹, S. S. Lewis¹, D. B. Sprunger¹, E. M. Baker¹, S. F. Maier¹, K. C. Rice³, K. W. Johnson⁴, L. R. Watkins¹ - ¹Department of Psychology ²the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, Colorado, USA ³Discipline of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; ⁴Avigen, Alameda, California, USA.

21. A expressão da proteína quinase ativada por mitógeno p38 em células gliais induzida por lesão de nervo é crítica para sinalização indireta para o gânglio da raiz dorsal

Evidências experimentais mostram que a injúria de nervos induz dor neuropática e ativação da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38) em diferentes populações de neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) e em células microgliais da medula espinal. De maneira similar, estudo realizado por Dubovy e cols. em três diferentes modelos de neuropatia experimental, observou aumento da imunorreatividade para a p38 no GRD e nas células satélites. No entanto, o aumento na expressão da p38 nessas células foi observado

nos GRDs de nervos não associados à lesão. Tais resultados indicam uma sinalização induzida pela lesão que se espalha pelo sistema nervoso central para induzir a expressão de MAPK p38. Além disso, também indicam que a sinalização nos GRDs não associados com a lesão pode ser mediada pelas células satélites.

Trabalho original: *An immunohistochemical staining for p-38 as a marker for the satellite cells mediating indirect reactions of the dorsal root ganglia to nerve injury* - Poster B118

Autores e procedência do estudo: Petr Dubovy, Ilona Klusakova, Ivana Svizenska, Radim Janealek, Maria Nutta - *Department of Anatomy, Div. Neuroanatomy, Medical Faculty Brno, Czech Republic.*

22. Degeneração de células da glia altera a expressão e recaptação de transportadores de aminoácidos em células gliais espinais na dor neuropática

A gliólise (degeneração de células da glia) tem sido fortemente implicada no desenvolvimento e manutenção dos estados dolorosos persistentes. Trabalho apresentado por Cirillo e cols., da Universidade de Nápoles, na Itália, mostrou que, no corno dorsal da medula espinal, a gliólise foi acompanhada por redução na expressão dos transportadores de aminoácidos nas células da glia GlyT1 (*Glycine transporter 1* – transportador de glicina 1) e GLT-1 (*Glutamate transporter 1* – transportador de glutamato 1), e aumento nas concentrações desse aminoácidos (glicina e glutamato) na medula espinal lombar. Esses dados sugerem que a injúria a nervos periféricos acarreta mudanças na atividade sináptica que contribuem para determinar e manter o estado doloroso persistente.

Trabalho original: *Gliosis alters expression and uptake of spinal glial amino acid transporters in neuropathic pain* - Poster C52

Autores e procedência do estudo: Giovanni Cirillo¹, Carlo Cavaliere¹, Stefania Sellitti¹, Mariarosaria Bianco¹, Ida Marrabese², Vito De Novellis², Sabatino Maione², Michele Papa¹ - *1Dipartimento di Medicina Pubblica Clinica e Preventiva Seconda Università Di Napoli, Italy; 2 Dipartimento di Medicina Sperimentale - Seconda Università di Napoli, Italy.*