

1. Alterar a sensibilização de TRPV1 inibe a hiperalgesia inflamatória

O canal iônico TRPV1 responde ao calor nocivo, a sensação de calor da capsaicina, baixo pH e outros estímulos potencialmente nocivos. TRPV1 é sensibilizado a estímulos nocivos por mediadores inflamatórios liberados durante a inflamação, e a inibição de sensibilização TRPV1 é importante para a redução da hiperalgesia térmica. A sensibilização é mediada por PKA e PKC, e a AKAP79, proteína de ancoragem à quinase A é crítica para a sensibilização. Os resíduos de aminoácidos 736-749 do canal TRPV1 podem se ligar a AKAP79 (Zhang et al, 2008) e um peptídeo sintético da região inibe a sensibilização de TRPV1. O objetivo deste estudo foi investigar esta região através de mutações simples dos aminoácidos da região 736-749 do TRPV1. Mutações em dois locais inibem a sensibilização de TRPV1 por PKC, e mutações em quatro locais interferiram com a capacidade do AKAP79 em facilitar o tráfico para a membrana plasmática do TRPV1. Também foram incorporados peptídeos sintéticos abrangendo os resíduos identificados na porção intracelular que possibilitou a descoberta de um peptídeo curto capaz de inibir a sensibilização de correntes em neurônios sensoriais pela capsaicina. O peptídeo foi sintetizado acoplado uma sequência de TAT na porção C-terminal e se tornou permeável à membrana. Este peptídeo é então eficaz quando aplicado na solução extracelular. Este peptídeo é analgésico em dois modelos animais de dor inflamatória. Os resultados demonstram que uma pequena região de TRPV1 é essencial para sensibilização mediada pelo AKAP79 e que interromper a interação tem efeitos analgésicos *in vivo*. O local de interação entre TRPV1 e AKAP79 pode ser um alvo terapêutico importante para neutralizar a hiperalgesia inflamatória.

Fonte: Michael J. Fischer, M.D., Ph.D., Institute of Physiology and Pathophysiology, University of Erlangen-Nuremberg; Joan Btsh, Department of Pharmacology, University of Cambridge; Peter A. McNaughton, Department of Pharmacology, University of Cambridge.

2. Sinais moleculares da estimulação de acupuntura na camada de pele

A acupuntura tem sido amplamente utilizada como uma intervenção terapêutica, mas ainda não é claro como a acupuntura provoca seus efeitos. Para clarificar o mecanismo de acupuntura cientificamente é necessário observar o evento molecular no acuponto, na pele, após a estimulação da acupuntura. O objetivo deste estudo foi o de encontrar uma correlação entre alterações moleculares locais na camada da pele após a estimulação de acupuntura e os efeitos terapêuticos da acupuntura.

A estimulação foi realizada em pontos de acupuntura de camundongos C57BL/6. Alterações moleculares em nível de RNA foram analisadas utilizando *cDNA microarray* 1 hora após a estimulação. Além disso, as alterações moleculares após a estimulação de acupuntura foram analisadas por meio de *Western Blot* e análise histológica no nível de proteínas. Em seguida, a ligação entre os efeitos analgésicos da acupuntura e as mudanças moleculares na camada de pele foi investigada usando modelos de dor.

No *cDNA microarray* cerca de 200 genes foram alterados em relação ao grupo controle após a estimulação por acupuntura. Os genes regulados positivamente foram passíveis de mapeamento. Após a estimulação da acupuntura, os sinais moleculares relacionados com a via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) foram aumentados. Resultado semelhante foi observado pela análise histológica. No modelo de dor, a estimulação por acupuntura atenua a resposta nociceptiva, e este efeito foi parcialmente bloqueado pelo inibidor da MAPK.

Sinais moleculares da estimulação de acupuntura na camada da pele parecem desempenhar um papel importante para os efeitos analgésicos da estimulação de acupuntura.

Fonte: Ji-Yeun Park, MS., AMSRC, Kyung Hee University; Songhee Jeon, Dept. of Oriental Medicine, The Grad. Sch, Dongguk University; Jongbae Park, Dept. of Physical Med. and Rehabil., Asian Med. and Acupuncture Research; Younbyoung Chae, AMSRC, Kyung Hee University; Hyangsook Lee, AMSRC, Kyung Hee University; Hyejung Lee, AMSRC, Kyung HEe University; Hi-Joon Park, AMSRC, Kyung Hee University.

3. Efeitos anti-hiperalgésico e anti-edematogênico do ARN077 no modelo de dor persistente induzida pela carragenina

A enzima hidrolizante da amida ácida da N-aciletanolamina (do inglês, NAAA), é uma amidase lipídica localizada em lisossomas e de grande expressão em macrófagos. NAAA catalisa a degradação de etanolamidas de ácidos graxos (do inglês FAEs), entre eles os agonistas de receptores PPAR- γ N-palmitoiletanolamida (PEA) e N-oleoiletanolamida (OEA). Estudos prévios identificaram a primeira classe de inibidores de baixo peso molecular da atividade de NAAA e mostraram que essas moléculas podem impedir o desenvolvimento de respostas inflamatórias tanto *in vitro* como *in vivo* pelo aumento da sinalização dos FAEs. Prosseguindo nessas descobertas, foi identificada uma segunda geração de inibidores covalentes potentes e seletivos de NAAA, entre os quais ARN077 foi o melhor representante. O objetivo do presente trabalho foi demonstrar as atividades antiinflamatórias e analgésicas dos inibidores de NAAA *in vivo* através do teste do ARN077 no modelo de dor persistente induzido pela carragenina.

λ -carragenina (1% p/v em água estéril, 20 μ L) foi injetada subcutaneamente na superfície plantar da pata esquerda de camundongos. Os volumes das patas dos animais foram medidos com um pletismômetro em diferentes intervalos de tempo. O limiar de retirada das patas ao estímulo mecânico foi medido 2, 4, 6, 24, 48, 72 e 96 h após a administração de carragenina. A hiperalgesia mecânica foi avaliada pela medida da latência em segundos (s) para a retirada da pata à pressão mecânica constante exercida na superfície dorsal após a injeção de carragenina.

A administração de ARN077 90 min após a o estímulo inflamatório reverteu de maneira dose-dependente o efeito edematogênico e hiperalgésico induzido pela carragenina. Pela via intraplantar, o ARN077 foi administrado entre 0,05-50 mg/camundongo e um efeito significativo foi observado em todas as doses. Pela via tópica, o composto foi administrado entre 1 e 30 % e eficácia significativa foi observada em todas as doses, exceto a concentração mais baixa (1 %). Em ambas as vias, a atividade do composto ainda foi observada após 24 h. Os mecanismos da atividade *in vivo* do ARN077 foram estudados pela administração da dose de 30 % topicamente com diferentes antagonistas administrados através da injeção intraplantar na dose de 1 mg/camundongo. O antagonista de receptores PPAR- γ , GW6471, suprimiu completamente os efeitos do ARN077, enquanto ambos antagonistas de receptores canabinóides AM251 (antagonista CB1) e AM630 (antagonista CB2) não se mostraram efetivos. ARN077 também foi estudado em animais knock-out para receptores PPAR- γ . Neste modelo não foi observado qualquer efeito do composto em todas as doses estudadas, em oposição ao efeito observado nos animais selvagens.

Os presentes resultados demonstram que o composto ARN077 é uma molécula antiinflamatória muito eficiente no modelo da dor inflamatória induzida pela carragenina. O uso de antagonistas seletivos confirmou que a eficácia *in vivo* do ARN077 não é mediada por receptores canabinóides periféricos, mas deriva da ativação do receptor PPAR- γ . Os presentes resultados confirmam que o NAAA poderia ser um alvo para futuras drogas antiinflamatórias e analgésicas.

Fontes: Oscar Sasso, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia; Rosalia Bertorelli, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia; Daniele Piomelli, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas e Departamento de Farmacologia e Química Biológica, Instituto Italiano de Tecnologia e Universidade da

Califórnia; Angelo Reggiani, PhD, Pesquisa e desenvolvimento de drogas, Instituto Italiano de Tecnologia.

[4. Taurina potencializa o efeito antinociceptivo produzido por inibidor de COX-2 na inflamação](#)

A ativação temporal dos sistemas sensoriais, especialmente na dor, determina estados intermediários que definem o futuro da estimulação sensorial e sua resposta. Neste trabalho, a proposta foi interferir com os estados que constituem a sensibilização periférica e central depois de um processo inflamatório agudo, por administração de carragenina na pata (i.p.). Para cumprir este propósito, inibidores seletivos de COX-2 e um tipo de agonista do receptor glicina (taurina) foram testados usando tempo de latências para a retirada da pata após estímulos térmicos e mecânicos pelo Teste Plantar e Von Frey, respectivamente.

Os resultados mostraram que a associação do celecoxibe (133 mg / kg, i.p.) com taurina (300 mg / kg, i.p.) produz maior diminuição da nocicepção (analgesia) mediada por estímulos térmico e mecânico comparado com administração de celecoxibe ou taurina sozinhos. No entanto, o bloqueio completo da analgesia com celecoxibe e taurina não foi observado no teste mecanonociceptivo, apenas no térmico.

Estes resultados indicam que existem pelo menos dois sistemas paralelos que permitem a potencialização do efeito analgésico com celecoxibe e taurina. Um periférico que inibe a sensibilização periférica da inflamação e outro nos neurônios de segunda ordem que modulam impulsos nociceptivos aferentes.

Fonte: Beatriz de Rienzo-Madero, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente; Ulises Coffeen, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente; Karina Simón-Arceo, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente; Francisco Mercado, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente; Lucia Magis, Facultad de Medicina, UNAM; Orlando Jaimes, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente; Francisco Pellicer, Neurofisiología Integrativa, Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de la Fuente.

[5. P2X3, 2/3 e ASICs desempenham papel fundamental na hiperalgesia muscular e claudicação intermitente em um novo modelo de doença arterial periférica em ratos](#)

Os pacientes com doença arterial periférica (PAD), muitas vezes sofrem de dor induzida por isquemia crônica acompanhada de claudicação intermitente. Porém, pouco se conhece sobre a fisiopatologia da dor isquêmica periférica devido à falta de um modelo animal adequado. Este estudo tentou demonstrar os mecanismos subjacentes da dor associado com PAD, investigando o papel dos canais iônicos na dor muscular de ratos submetidos à PAD. Os ratos foram anestesiados e sofreram uma laparotomia que uniu Ílíaca comum esquerda e artérias iliolumbares, e foram realizados testes de fluxo sanguíneo cutâneo, Von Frey, teste plantar de pata posterior e teste de esforço, este para analisar uma indicação de claudicação iminente. Nos dias 4 e 14 após a laparotomia foi realizado teste histológico em ambos gastrocnemios (GM) e foram avaliadas respostas comportamentais a morfina e antagonistas de receptores TRPV1, P2X3, 2/3 e canais iônicos sensíveis a ácidos. Pode-se observar hiperalgesia mecânica de GM por 3 semanas, pequena distância percorrida por 12 semanas e redução de fluxo sanguíneo por 6 semanas. A morfina recuperou a redução de limiar mecânico e distância percorrida, sugerindo que a hiperalgesia muscular e claudicação intermitente foram ocasionadas pela ligadura arterial e o uso de antagonistas P2X3, 2/3 e ASICs conseguiram suprimir tanto hiperalgesia muscular e claudicação intermitente em ratos PDA, assim acredita-se que esses canais iônicos, incluindo canais iônicos sensíveis a amilorida, podem ter papel importante no desenvolvimento de hiperalgesia muscular e claudicação intermitente associada com PAD.

Fonte: Kiyomi Hori, Department of Functional Anatomy, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; Koei Hayashi, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; Yasuo Sugiura, Aichi Human Service Center; Shuang-Qin Yi, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; Takeshi Yamaguchi, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; Noriyuki Ozaki, Kanazawa University Graduate School of Medical Science.

6. Propriedades antinociceptivas do óleo essencial de bergamota e do linalol

O óleo essencial (OE) de bergamota (*Citrus bergamia*, Risso), uma fruta cítrica, subespécie da laranja-azedada, de pequeno porte, cujos frutos têm forma ligeiramente similar à de uma pêra, tem demonstrado interferir com os mecanismos de plasticidade sináptica e ser neuroprotetora *in vitro* e em sistemas *in vivo*. Além disso, o linalol, um componente prevalente nos óleos essenciais de várias espécies de plantas aromáticas e presente em óleos essenciais, é conhecido por atenuar a dor inflamatória e neuropática. No entanto, não há estudos que investigaram as propriedades antinociceptivas do óleo de bergamota (BEO) em modelos experimentais de dor. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do BEO no comportamento nociceptivo em modelos de dor.

Foram utilizados a ligadura do nervo espinal (SNL), modelo de Kim & Chung (1992), e o teste de formalina como modelos de dor neuropática e inflamatória, respectivamente. No modelo de SNL, o BEO foi administrado (1ml/Kg; sc) em uma única injeção diária, 1 hora antes da cirurgia e, em seguida, uma vez por dia durante 14 dias, em camundongos C57BL6. As sensibilidades mecânicas e térmicas foram avaliadas pelo método de Von Frey e teste de Hargreaves, respectivamente, até 28 dias após o SNL. No teste de formalina, os camundongos C57BL/6 receberam, via intraplantar ou subcutânea uma injeção de BEO (20ml/animal) 15 minutos antes da administração intraplantar de formalina a 5% (sc, 20 ul). Os comportamentos de lambida e mordidas na pata foram então monitorizados em caixas a cada 5 minutos, durante 60 minutos.

No teste da formalina, BEO modificou uma ou ambas as fases de lambida/mordida dependendo da dose e da via de administração utilizada. Em particular, BEO administrada via intraplantar reduziu significativamente a primeira fase de lambida e nenhum efeito aconteceu sobre a segunda fase. Por outro lado, a mesma dose de BEO administrado por via subcutânea na região do pescoço reduziu tanto a primeira como a segunda fase do modelo de dor inflamatória. A administração subcutânea de uma dose mais baixa mostrou efeito antinociceptivo na segunda fase, mas não na primeira fase do ensaio.

Os resultados sugerem que o óleo de bergamota é capaz de interferir com a sensibilidade à dor e, possivelmente, atua através de dois mecanismos diferentes (central e periférico), e pode ser uma droga útil para o tratamento da dor.

Fonte: Maria Maiarù, Dr, Pharmacobiology and University Center for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria; Laura Berliocchi, Health Science, University Magna Grecia; Alessandra Levato, Pharmacobiology and University Center for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria; Laura Rombolà, Pharmacobiology and University Center for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria; Luigi Antonio Morrone, Pharmacobiology and University Center for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria; Giacinto Bagetta, Pharmacobiology and University Center for Adaptive Disorders and Head Pain, University of Calabria; Maria Tiziana Corasaniti, Health Sciences, University Magna Grecia.

7. Tetrahydrocannabinol: Uma nova opção terapêutica para tratar a dor muscular?

A dor muscular é um sério problema clínico e novas abordagens farmacológicas têm sido estudadas. Receptores canabinoides têm surgido como um alvo terapêutico atrativo no gerenciamento da dor. O tetrahydrocannabinol (THC) tem sido usado no tratamento da

espasticidade e da dor em pacientes com esclerose múltipla [1]. Recentemente, foi demonstrado que canabinoides sintéticos são eficazes em aliviar a dor aguda induzida por salina hipertônica nos músculos masseter e gastrocnêmico em ratos [2]. O objetivo do estudo foi testar se o THC seria capaz de reduzir a dor induzida por salina hipertônica nos músculos masseter e gastrocnêmio em ratos.

Foram usados ratos Wistar machos (250-300g). A salina hipertônica injetada no masseter evocou um comportamento de sacudida da pata traseira e no gastrocnêmio causou comportamento de retirada da pata afetada. Essas alterações de comportamentos estão relacionadas à nocicepção. Assim, foram estudadas as modificações desses comportamentos nociceptivos após tratamento com THC. THC (0,5-5 mg/kg) foi administrado por via intraperitoneal e então o efeito do THC foi bloqueado por antagonistas seletivos de receptores canabinoides CB1 e CB2, AM251 e AM630, respectivamente, na dose de 0,5 mg/kg.

Os resultados mostram que o THC tem um efeito antinociceptivo na dor muscular aguda induzida por salina hipertônica e ambos os receptores canabinoides, CB1 e CB2 participam deste efeito antinociceptivo. Este estudo sugere que canabinoides naturais poderiam ser uma opção farmacológica futura no tratamento da dor muscular.

Referências:

- [1] Sastre-Garriga et al. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(5): 627-37
- [2] Sánchez et al. *Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat.* *Eur. J. Pain*, 2012. In press.

Fonte: M. Isabel Martín Fontelles, MD PhD, Farmacología y Nutrición, U. Rey Juan Carlos; Eva María Sanchez Robles, PhD, Farmacología y Nutrición, U. Rey Juan Carlos; Ana Bagües Arias, Farmacología y Nutrición, U. Rey Juan Carlos.

8. O efeito antinociceptivo da crotalfina é resultante da interação periférica entre os sistemas opioide e canabinoide

A morfina e seus derivados são considerados uma das principais drogas para o tratamento da dor. Entretanto, os efeitos colaterais destas drogas limitam a sua utilização clínica. A busca de novos ativos para dor é uma necessidade. O trabalho deste alerta demonstrou que a crotalfina, um peptídeo com 14 aminoácidos, induziu um significativo e duradouro efeito analgésico em modelos experimentais de dor aguda e crônica. Este efeito foi associado com a ativação dos receptores periféricos opioides kappa e delta. Apesar da atividade opioide verificada por este estudo, a sequência de aminoácidos da crotalfina não possui homologia com qualquer peptídeo com atividade opioide.

Além disso, resultados preliminares indicaram que a crotalfina não ativa diretamente os receptores opioides, pois este peptídeo não promoveu alteração da ligação da naloxona nos receptores opioides do homogeneato da membrana cerebral de ratos. Trabalhos anteriores sugeriram que os receptores canabinoide CB2 estavam envolvidos no efeito da crotalfina. Logo, o objetivo deste projeto foi avaliar a possível interação de ambos os sistemas opioide e canabinoide no efeito antinociceptivo induzido por este peptídeo.

O efeito antinociceptivo da crotalfina (1µg/Kg, v.o.) foi avaliado pelo teste de pressão da pata. A ativação dos receptores canabinoides e opioides foi avaliada por *immunoblottings* utilizando anticorpos sensíveis. A contribuição dos opioides endógenos para a antinocicepção induzida por crotalfina foi investigada usando anticorpos anti-β-endorfina (5µg/pata), anti-enkefalina (50µg/pata) e anti-dinorfina A (1µg/pata). O envolvimento dos opioides endógenos foi confirmado com a avaliação da liberação da β-endorfina, met-enkefalina e dinorfina A na pele por ensaios imunoenzimáticos.

Os resultados mostraram que a crotalfina aumentou a ativação dos receptores CB2 e kappa na pele da pata de ratos. Os anticorpos anti-dinorfina A inibiu o efeito antinociceptivo da

crotalfina. Os ensaios imunoenzimáticos confirmaram que a crotalfina induziu a liberação local de dinorfina A e esta liberação foi bloqueada pelo antagonista do receptor CB2.

Estes resultados indicam que os receptores de CB2 estão envolvidos na antinocicepção induzida pela crotalfina. Este efeito é dependente da liberação de opioides endógenos, particularmente a dinorfina A, e esta liberação é dependente da ativação dos receptores CB2.

Fonte: Franciele Correa Machado, graduate, Department of Pharmacology; Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo; Vanessa Olzon Zambelli, doctorate, Special Laboratory of Pain and Signaling, Butantan Institute; Ana Carolina Fernandes, graduate, Special Laboratory of Pain and Signaling, Butantan Institute; Andrea Heimann, PhD, Proteimax Biotechnology; Yara Cury, PhD, Special Laboratory of Pain and Signaling, Butantan Institute; Gisele Picolo, PhD, Special Laboratory of Pain and Signaling, Butantan Institute.

9. Macrófagos tem capacidade de ativar e matar neurônios do GRD em cocultura *in vitro*

Recentemente o grupo alemão liderado pelo pesquisador Hans-George Schaible demonstrou num estudo publicado no periódico *Pain* que três dias após a indução do modelo de artrite induzida por antígeno (AIA) no joelho de ratos foram detectados macrófagos no gânglio da raiz dorsal (GRD) da região lombar. Esta invasão de macrófagos foi correlacionada com hiperalgesia mecânica articular, levando à questão se a invasão de macrófagos dentro do GRD pode promover nocicepção. Assim, o objetivo do deste trabalho apresentado no 14º Congresso Mundial de Dor foi investigar a comunicação de neurônios e macrófagos através de uma cocultura *in vitro* de neurônios do GRD e macrófagos derivados da medula óssea. Foram utilizados dois sistemas diferentes: 1) macrófagos e neurônios em contato direto, e 2) macrófagos e neurônios separados, mas podendo interagir indiretamente através do meio. Os macrófagos foram ativados na cocultura com LPS e INF- γ , e azul de *trypan* foi utilizado para verificar a viabilidade dos neurônios. Como parâmetro da atividade dos neurônios foi medido no sobrenadante da cultura CGRP por ELISA. Os autores observaram que nas coculturas com contato direto entre as células, mas não nas coculturas em que as células estavam separadas, a estimulação com LPS e INF- γ por 48h aumentou a taxa de mortalidade neuronal (de 10,8 +/- 1,0 para 27,8 +/- 6,7% dos neurônios). O uso de aminoguanidina, um inibidor da iNOS, preveniu este efeito. A estimulação das coculturas diretas durante 20 minutos aumentou a secreção de CGRP dos neurônios em média nove vezes do que as coculturas não estimuladas. A mesma estimulação de monoculturas de neurônios não teve efeito significativo sobre a liberação CGRP. Macrófagos não liberaram CGRP. Assim, os dados do presente trabalho mostram que macrófagos e neurônios podem interagir de duas maneiras. O contato direto prolongado destes dois tipos de células pode levar a morte neuronal aumentada, muito provavelmente mediada por NO. Em períodos menores, os macrófagos podem estimular neurônios do GRD a liberar CGRP (que pode ser devido a secreção de algum estimulador neuronal desconhecido pelos macrófagos). A invasão de macrófagos dentro do GRD de ratos com AIA não foi associada com qualquer sinal de dano celular (nenhum dos neurônios do GRD foram ATF-3 positivos). Deste modo, os autores concluem que a invasão de macrófagos dentro do GRD em modelos inflamatórios pode estimular danos neuronais e assim contribuir para a nocicepção.

Fonte: Julia Massier, Dipl. biologist, Neurophysiology, Institute of Physiology; Gisela Segond von Banchet, PD Dr., Neurophysiology, Institute of Physiology; Hans-Georg Schaible, Prof. Dr., Neurophysiology, Institute of Physiology.

10. Perda de motivação na dor neuropática está relacionada a uma redução na expressão de receptores D2 no núcleo *accumbens*

A perda de motivação consiste em uma característica comum em quadros de dor neuropática crônica. Em ratos, a preferência pela sacarose à água é utilizada como descritor de prazer

hedônico e a quantidade de sacarose consumida como um indicador de motivação. O núcleo *accumbens* (NAcc) participa na codificação da experiência de recompensa. Além disso, a ligação da dopamina aos receptores D1/D2 é fundamental para motivação para o consumo de sacarose, e a ligação de opioides ao receptor μ é crítica para o prazer obtido pelo consumo desta. Sendo assim, o objetivo do estudo foi investigar o efeito da neuropatia na ingestão de sacarose e sua correlação com a expressão dos receptores D1/D2 e μ -opiáceo.

Dos 47 ratos utilizados, 36 tiveram livre acesso a sacarose 1% e água e o restante somente a água, durante 20 dias. Desses 36 animais, 18 animais foram submetidos à lesão nervosa (modelo de constrição crônica do nervo ciático), no décimo dia após o início do experimento. No vigésimo primeiro dia, todos os animais foram sacrificados e coletados os NAcc para realização de RT-PCR e *Western Blot*.

Uma alta preferência para o consumo de sacarose (80%) foi observada nos animais que consumiram sacarose e água, mas que não sofreram lesão nervosa, indicando prazer hedônico. Nesses animais houve um aumento bilateral na expressão do receptor μ acompanhado de um aumento contralateral na expressão do receptor D1 quando comparado com os ratos controle que ingeriram somente água. Nos animais submetidos à lesão nervosa, a expressão do receptor μ retornou aos níveis observados nos ratos controle que ingeriram somente água. A preferência por sacarose não foi alterada, porém a motivação para o consumo desta reduziu em aproximadamente 30%. Também foi observada uma redução na expressão dos receptores D1 (contralateral) e D2 (ipsilateral), sendo que o grau de redução de D2 correlacionou de forma significativa com a redução no consumo de sacarose.

Portanto, a preferência pela sacarose e a expressão do receptor μ não foram alteradas nos animais submetidos à lesão nervosa. A diminuição de D1/D2 no NAcc pode explicar o consumo reduzido de sacarose observado em 30% dos animais neuropáticos. Mudanças na regulação desses genes podem, em parte, estar relacionadas à redução motivacional observada em pacientes que sofrem de dor crônica.

Fontes: Jonathan D. Hakim, BSc, School of Medical Sciences (Anatomy & Histology), University of Sydney; Kevin A. Keay, PhD, School of Medical Sciences (Anatomy & Histology), University of Sydney.