

**Divulgação Científica****1. Endotelina induz hiperalgesia mecânica por ativação de receptores do tipo ET<sub>B</sub> e incapacitação articular por ativação de receptores ET<sub>A</sub>**

Cunha, J.M. e cols., da FMRP/USP e da UFSC observaram que a injeção intraplantar de endotelinas induziu hiperalgesia mecânica, a qual foi totalmente abolida pelo pré-tratamento com antagonista seletivo para receptores do tipo ET<sub>B</sub>, mas não com antagonista seletivo para receptores do tipo ET<sub>A</sub>. A hiperalgesia induzida pela administração intraplantar de endotelina do tipo 1 (ET-1) não foi alterada pelo tratamento com indometacina (inibidor não seletivo da ciclooxigenase), atenolol (beta bloqueador) ou dexametasona (antiinflamatório esteroide). Os autores concluíram que as endotelinas induzem hiperalgesia mecânica via ativação de receptores do tipo ET<sub>B</sub> utilizando mecanismos independentes da liberação de prostaglandinas, aminas simpatomiméticas ou citocinas. Os autores observaram ainda que as endotelinas parecem contribuir para a hiperalgesia induzida por lipolissacarídeo bacteriano, carragenina ou bradicinina. Melo e cols. da UFSC, FCFRP-USP e da Universidade de Sherbrooke observaram que a hiperalgesia e a nocicepção induzidas por ET-1 em articulações normais de rato parecem depender da ativação de receptores ET<sub>A</sub> e não de ET<sub>B</sub>, diferentemente ao observado acima. Esses achados, segundo os autores podem ser relevantes à etiologia da dor associada às artrites.

Fonte: Livro FESBE - Resumos 17036 e 17038, pp 443

**2. Participação de mastócitos da indução de hiperalgesia por endotelina**

Frighetto, M. e cols., da UFSC investigaram o envolvimento de mastócitos na hiperalgesia, na nocicepção e no edema induzidos por endotelinas em patas de ratos. Observaram que a depleção do conteúdo granular de mastócitos na pata de ratos por administração crônica do composto 48/80, reduziu o tempo dispendido em lambe a pata, a potencialização da dor causada por capsaicina e o peso da pata (edema). Dessa forma, os autores concluíram que os mastócitos parecem ser fundamentais na indução de hiperalgesia, nocicepção e edema induzidos por ET-1.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17025, pp 335

**3. Ação analgésica da *Aniba canellila***

Vários espécimes vegetais da flora Amazônica são largamente utilizados para tratamentos medicinais. Dentre as diversas plantas medicinais a *Aniba canellila* é muito conhecida como estimulante do sistema digestivo e nervoso. Recente estudo de Fontes Jr., E. de A. e cols. da UFPA mostrou que além das propriedades acima citadas, o óleo essencial da *Aniba canellila* possui atividade analgésica periférica, avaliada pela diminuição do número de contorções induzidas pela administração i.p. de ácido acético em camundongos. Estas observações reforçam a necessidade de uma avaliação sistemática das propriedades medicinais da ampla flora brasileira para a elaboração de novas fórmulas terapêuticas.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17.010, pp. 125

**4. Efeito analgésico da pentoxifilina em modelos experimentais**

A pentoxifilina (PTX) é uma metilxantina inicialmente descrita como potente agente hemorreológico (melhora a elasticidade das hemácias) usado na terapia de várias doenças vasculares. A PTX é capaz de inibir a expressão de TNF-alfa, citocina com papel central na gênese da dor inflamatória. Benevides, V.M. e cols da UFCE e da FMRP/USP, investigaram o possível efeito analgésico da PTX em modelos de hiperalgesia por estímulos químicos

(contorções abdominais induzidas por zymosan ou ácido acético em camundongos), hiperalgisia mecânica (Randall-Selitto modificado; induzida por carragenina, Cg), incapacitação articular (induzida por zymosan, em joelho de ratos) e teste térmico (placa quente). Os pesquisadores observaram que o pré-tratamento dos animais com PTX bloqueou de forma significativa e dose-dependente as contorções abdominais, incapacitação articular assim como a hiperalgisia mecânica. No entanto, a PTX não foi capaz de modificar o tempo de reação no teste térmico. Esses dados indicam que a PTX possui efeito analgésico, o qual especula-se ocorrer via inibição da geração de TNF-alfa, uma vez que a PTX também inibe a transcrição do gene de TNF-alfa reduzindo o acúmulo do seu RNAm.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17009, pp 125

#### 5. Atividade antinociceptiva e anti-hiperalgésica da adenosina

Estudos recentes indicam que as purinas (adenosina e ATP) têm importante participação na transmissão dolorosa. Contudo, existem poucos dados na literatura sobre o envolvimento da adenosina (AD) nesse processo. Machado, C. e cols., da UFSC e da UNIVALI avaliaram o efeito da AD na dor induzida pela formalina e capsaicina (CAP) em camundongos, e na hiperalgisia mecânica (Randall-Selitto) causada pela injeção intraplantar de carragenina (Cg), bradicinina (BK), CAP e substância P (SP) em ratos. A AD administrada via i.p. foi capaz de reduzir o tempo de lambida e/ou mordida (TLM) observado tanto na primeira quanto na segunda fase da dor induzida pela formalina. A AD também foi capaz de inibir o TLM da dor neurogênica causada pela CAP e reduzir a hiperalgisia mecânica causada pela injeção intraplantar de Cg, BK, SP ou CAP. Esses resultados mostram que a AD promove significativo efeito antinociceptivo e anti-hiperalgésico, sendo efetiva tanto na dor de origem neurogênica quanto inflamatória. O mecanismo de ação da AD parece estar, em parte, relacionado com a inibição direta ou indireta de mediadores pró-inflamatórios envolvidos na gênese da hiperalgisia e da dor. Entretanto, os protocolos experimentais não permitem aos autores concluir se o mecanismo de ação da AD é por inibição direta ou indireta dos mediadores pró-inflamatórios, pois a AD foi apenas administrada sistemicamente (i.p.).

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17020, pp 334

#### 6. Efeito gabaérgico sobre a hiperalgisia secundária

Tatsuo, M.A.R.F. e cols., da UFMG estudaram o efeito gabaérgico sobre a hiperalgisia secundária (HS) em ratos. Os animais receberam formalina intraplantar e a HS foi avaliada no teste de retirada de cauda. A gabapentina, droga gabamimética usada na clínica médica para tratamento da dor neuropática, administrada por via intraplantar ou intratecal apresentou efeito anti-hiperalgésico, que foi bloqueado pela bicuculina, antagonista de receptores GABA<sub>A</sub>. A gabapentina administrada na pata contralateral não bloqueou a HS, excluindo efeitos sistêmicos. Os dados indicam a participação de receptores GABA<sub>A</sub> periféricos locais e medulares na hiperalgisia secundária.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17015, pp 126

#### 7. Mecanismos da hiperalgisia e edema induzidos pelo veneno da aranha

Zanchet, E.M. e Cury, Y. do Instituto Butantan, SP avaliaram possível correlação entre a hiperalgisia e a resposta inflamatória local (edema) induzidas pelo veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* (aranha armadeira). A administração do veneno na região subplantar da pata reduziu o limiar nociceptivo mecânico (método de Randall e Selitto) e produziu edema na pata avaliado por pletismografia. Os tratamentos com antagonistas serotoninérgicos ou histaminérgicos não afetaram a hiperalgisia mas reduziram o edema. Os resultados indicam a participação de mecanismos fisiopatológicos distintos na hiperalgisia e edema induzidos pelo veneno dessa aranha.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17004, pp 124

#### 8. Novos modelos para análise da dor orofacial

Zamprônio, A. R. e cols da UFPR observaram que a injeção de formalina no lábio superior de ratos induz comportamento de esfregação na região injetada. Este comportamento, assim como a sacudida da pata observada no modelo tradicional de formalina, é caracterizado pelas fases I (0- 3 min) e II (12- 30 min). A injeção local de atenolol ou dipirona reduziu a fase II, no entanto, a indometacina não alterou a resposta quando administrada local ou sistemicamente. Veiga, M.C.F.A. e cols. da UNICAMP-Piracicaba padronizaram outro modelo comportamental para estudo da dor orofacial utilizando o óleo de mostarda (OM) na ATM. A resposta caracterizou-se pelo ato de coçar a região e levantar rapidamente a cabeça, quantificada por 45 minutos. Houve diferenças estatísticas do controle tratado com óleo mineral em relação aos grupos OM. O tratamento com analgésico de ação central (tramadol) reduziu o comportamento de maneira dose-dependente. Assim, o OM produz reações comportamentais nociceptivas quantificáveis, que podem ser inibidas pelo tramadol.

Fonte: Livro FESBE - Resumos 17005 e 17.007, pp 124

#### 9. Plasticidade do sistema nociceptivo hipocampal

A participação do óxido nítrico (NO) na antinociceção é objeto de muitos estudos. Há relatos de que este gás tenha efeito nociceptivo ou antinociceptivo dependendo dos modelos e/ou doses utilizados. Neste trabalho, Bérnudez, M. e cols das FORP e FMRP/USP observaram que o NO também participa da plasticidade produzida pelo estresse, modificando a sensibilidade ao estímulo nociceptivo. A microinjeção de L-NAME (inibidor da NO sintase) no hipocampo de ratos controle não altera o limiar do animal no teste de retirada de cauda, mas eleva este limiar em animais submetidos a estímulos estressantes.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17.016, pp 333

#### 10. NO pode diminuir a nociceção induzida por administração de formalina na ATM de ratos

As condições dolorosas da ATM estão associadas a um nível elevado do NO no fluido sinovial. Com o intuito de investigar o envolvimento do NO na nociceção induzida por formalina 3%, Veiga, M.C.F.A. e cols. da FOP, UNICAMP e da FMRP/USP administraram, além da formalina, um inibidor da NOs (L-NMMA) ou salina na ATM de ratos. Os resultados obtidos sugerem que o NO possui efeito antinociceptivo, já que a inibição de sua síntese aumenta o comportamento caracterizado como resposta nociceptiva (o ato de coçar a região orofacial e levantar rapidamente a cabeça).

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17.008, pp 124

#### 11. Avaliação da atividade antinociceptiva do ácido gentísico em modelos de dor

Teixeira, C. e cols. da UNISUL/RS avaliaram a atividade antinociceptiva do ácido gentísico (AG) em diversos modelos de dor. Camundongos foram submetidos aos testes algésimétricos em que foram utilizadas doses de AG de 10, 30 e 100mg/kg, i.p., 30 minutos antes da indução álgica. Foram utilizados modelos de hiperalgesia por estímulos térmicos (placa quente e retirada de cauda) e químicos (ácido acético, formalina e capsaicina). O AG produziu resposta analgésica em todos os modelos testados. Visto que o AG produz estimulação de canais de potássio em modelos de músculo liso isolado, os autores especulam que este seja um possível mecanismo responsável pela sua ação analgésica.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17001, pp 123

#### 12. Participação da bradicinina na hiperalgesia persistente induzida por injeções de LPS

A administração crônica de LPS (lipopolissacarídeo bacteriano) induz hiperalgesia persistente (HP) que parece ser dependente da liberação de bradicinina (BK), citocinas, prostaglandinas

e amins simpatomiméticas. Funez, M.I. e cols., da UFPR e da FMRP/USP utilizaram animais tratados diariamente com LPS, durante 14 dias. No segundo dia após cessarem as injeções, os animais receberam dipirona ou U50488 (agonista seletivo para receptor k-opióide), que aboliram o estado de HP. A administração de BK no terceiro dia após ter sido abolida a HP, reinstalou o processo de HP, reforçando a hipótese de que a instalação e manutenção da HP induzida por LPS envolve a liberação de BK.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17012, pp 125

### [13. Atividade antinociceptiva da dipirona em modelos de dor neuropática](#)

Beirith, A. e cols., da UFSC analisaram a atividade antinociceptiva da dipirona (DIP) em dois modelos de dor neuropática: a lesão do nervo ciático e a neuropatia diabética induzida pela estreptozotocina (STZ). A hiperalgesia foi avaliada pelo método Randall-Selitto (mecânica) ou pelo método de Hargreaves (térmica). A DIP administrada 2 vezes ao dia, durante 4 dias, inibiu significativamente a hiperalgesia térmica causada pela lesão do nervo ciático e a hiperalgesia mecânica em animais diabéticos. Quando administrada 30 minutos antes, a dipirona inibiu somente a hiperalgesia mecânica observada em animais diabéticos por STZ. Esses resultados indicam que a DIP foi efetiva em inibir a dor neuropática causada pela constrição do nervo ciático bem como a neuropatia diabética.

Fonte: Livro FESBE - Resumo 17024, pp 334