

Painéis do 10º Congresso da IASP - Parte 1**1. Receptores EP3 e hiperalgesia inflamatória**

Sharon Dolan e cols., da Universidade de Glasgow (Reino Unido) apresentaram estudo em que investigaram a expressão de RNA mensageiro (RNAm) em medula espinal de ovelhas submetidas a infecção bacteriana dos dígitos de uma das patas. Animais não infectados não exibiram resposta hiperalgésica à estimulação mecânica de qualquer das patas. Animais infectados exibiram hiperalgesia à estimulação mecânica apenas da pata infectada. Comparados com animais não infectados, observaram significativa redução da expressão de RNAm para receptores EP3 da prostaglandina na medula espinal do lado ipsilateral à pata infectada. Não encontraram diferenças entre os dois grupos experimentais quanto à expressão de RNAm para COX-1, COX-2, ou para receptores EP1, EP2 ou EP4. Os autores concluíram que receptores EP3 devem contribuir na modulação da resposta hiperalgésica observada.

2. LTP e percepção da dor em humanos

Thomaz Klein e cols., da Universidade Johannes Gutenberg (Alemanha), apresentaram estudo em que demonstram que a estimulação elétrica dolorosa de alta frequência aplicada à pele do antebraço de voluntários causa intenso e duradouro (> 1 h) aumento da sensação de dor induzida tanto por novo estímulo elétrico (+ 27%) quanto por estímulo mecânico da área estimulada (+ 250%). Este fenômeno foi caracterizado pelos autores como uma forma de "long-term potentiation" (LTP). Observaram ainda que a LTP detectada por estímulo elétrico mas não a detectada por estímulo mecânico, foi abolida pelo pré-tratamento com ketamina (0,25 mg/kg, i.v.). Os autores concluem pela existência de duas formas de LTP em humanos, a NMDA-sensível e a NMDA-insensível.

3. Evidência a favor da participação de receptores mGLU1 centrais na modulação da dor persistente

Anshu Kalra e cols., da Eli Lilly and Co., Indianápolis, EUA, avaliaram o envolvimento de receptores metabotrópicos para glutamato (mGLU1) centrais e periféricos na modulação da dor persistente induzida por aplicação plantar de capsaicina (Cp) ou injeção intraplantar de carragenina (Cg) ou formalina (F). Agonista (S-DHPG) e antagonista (LY367385) de receptores mGLU1, administrados por diferentes vias, foram utilizados como ferramentas farmacológicas. O S-DHPG reduziu a alodinia mecânica após injeção central, mas não intraplantar. O LY367385 administrado centralmente atenuou a resposta tardia à F e reverteu a hiperalgesia térmica e alodinia mecânica produzidas por Cp ou Cg, mas quando administrado por via intraplantar não alterou as respostas à F e apresentou discreto efeito antagonista das respostas à Cp ou Cg. Segundo os autores, estes resultados são indicativos de que receptores mGLU1 centrais e, com menor importância os periféricos, modulam o processamento nociceptivo em estados de dor persistente.

4. Ciclo-Oxigenase (COX) espinal e hiperalgesia

Xiaoying Zhu e James Eisenach, da Wake Forest University (NC, EUA), realizaram incisão plantar em ratos e observaram aumento da imunoreatividade para COX-1 no corno dorsal da medula espinal e núcleo grácil, ipsilaterais à pata incisionada. O efeito teve início no 1º dia e atingiu o pico no 2º dia pós-operatório, declinando progressivamente nos dias subsequentes, porém ainda presente 7 dias após a cirurgia. A alodinia incisional que acompanhou o quadro atingiu o pico no 1º dia pós-operatório. A injeção intratecal de ketorolac (inibidor preferencial

da COX-1), antes ou após a cirurgia, promoveu efeito anti-alodínico neste modelo. Os resultados são favoráveis ao envolvimento da COX-1 no processamento da dor e sensibilização pós-cirúrgica e apontam para a utilidade da administração espinal de inibidores específicos da COX-1 no manejo da dor pós-operatória. Por outro lado, Camilla Svensson e cols., da Universidade da Califórnia (EUA) produziram hiperalgesia térmica em ratos pela administração intraespinal de NMDA, e avaliaram os níveis espinais de COX-1 e COX-2. Além de confirmar o efeito hiperalgésico, a autora evidenciou aumento da produção espinal de COX-2, sem alteração da produção de COX-1. Neste caso, a COX-2 parece ter participação na fase aguda de facilitação do processamento nociceptivo espinal.

[5. PGE2, AAE E nociceção por Dinorfina](#)

Lee Koetzner e cols., da Universidade do Arizona (EUA), examinaram a liberação de aminoácidos excitatórios (AAE) e PGE2 induzidos pela administração intratecal de dinorfina em ratos. Os compostos foram colhidos por sistema de diálise em alça implantado no espaço intratecal lombar. Observou-se que a administração intratecal de dinorfina A(1-17) ou dinorfina A(2-17) produziu aumento rápido e de curta duração da liberação de aspartato, glutamato e taurina, e aumento lento e duradouro da liberação de PGE2. O efeito liberador de PGE2 foi atenuado pela administração do inibidor não seletivo de COX, ibuprofen, ou pelo pré-tratamento dos animais com AP5, inibidor competitivo de receptores NMDA. Os resultados são indicativos de que o efeito pronociceptivo da dinorfina pode decorrer da ativação de receptores tipo NMDA pelo opióide endógeno ou por AAE por ele liberados, resultando em estimulação da atividade COX.

[6. Implante subaracnóideo de células cromafins no controle da dor do câncer terminal](#)

Zhi-jian Fu e Wen-ge Song, da Universidade de Shandong (China), descrevem marcante redução da dor em 10 pacientes portadores de dor por câncer intratável após implante de 2 ml de suspensão de células cromafins no espaço subaracnóideo. Neste grupo, mas não em grupo tratado com placebo, observou-se redução gradual significativa da quantidade de morfina necessária para o controle da dor. Em paralelo, os autores encontraram aumento significativo dos níveis de catecolaminas e redução significativa dos níveis de encefalinas no líquor. Durante o tratamento, que exigiu o uso de imunossupressores, a função imune dos pacientes permaneceu estável.

[7. Neurólise do plexo celíaco x morfina na dor por câncer do pâncreas](#)

Gilbert Wong e cols., da Mayo Clinic (Rochester, EUA) avaliaram a dor por câncer de pâncreas em 100 pacientes, divididos em dois grupos para serem submetidos à falsa ou efetiva neurólise do plexo celíaco. Opióides foram disponibilizados para os dois grupos ao longo do estudo. A dor foi avaliada por escala VAS e a qualidade de vida avaliada por questionário apropriado. Os autores observaram que tanto a qualidade de vida foi melhor quanto a dor foi significativamente menor no grupo submetido à neurólise. No entanto, a sobrevida e o consumo de opióides foi semelhante nos dois grupos.

[8. Subtipos de receptores serotoninérgicos espinais envolvidos na nociceção induzida pela formalina](#)

Myung Há Yoon, da Universidade Nacional Chonnam (Coreia do Sul), demonstraram que a administração intratecal de agonistas 5-HT, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3 OU 5-HT4 suprimiram de modo dose-dependente as duas fases de resposta de ratos à injeção intraplantar de formalina. Agonistas 5-HT1D, ou 5-HT1E,F não produziram efeito. O autor conclui pelo envolvimento de receptores 5-HT, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3 OU 5-HT4 na regulação espinal do estado nociceptivo induzido pela formalina.

9. Canais de cálcio tipo R e dor neuropática

Paula Green e cols., pesquisadores do Reino Unido, apresentaram evidências de aumento da expressão de canais de cálcio tipo R em gânglios da raiz dorsal de ratos submetidos a modelo experimental de dor neuropática (ligadura parcial do nervo ciático), e em fibras finas (nociceptores) de pacientes portadores de neuropatia por injúria de nervo periférico.

10. Antagonismo da analgesia opióide por ondansetron

Christian Dürsteler e cols., do Hospital Univrio del Mar (Barcelona, Espanha) apresentaram estudo no qual demonstram que a redução do trânsito intestinal e o efeito antinociceptivo induzido pelo tramadol em camundongos é antagonizado pelo antiemético ondansetron.

11. UCB 62106, agonista seletivo M4 com ação analgésica

Fangming Zuo e cols., da UCB Research Inc. (Reino Unido) e da UCB Pharma (Bélgica), apresentaram estudo no qual demonstram potente efeito antinociceptivo do UCB 62106 no teste de retirada de cauda em camundongos ($ED_{50} = 0.018 \pm 0.001$ mg/kg; para comparação: ED_{50} morfina = 8 mg/kg). Além disso, desenvolveram estudo de "binding" indicativo de que o composto tem ação agonista plena em receptores muscarínicos do tipo M4 e ação agonista parcial em receptores M1, M2 e M3.

12. Dor e injúria por injeção intraneural de TNF α ou IL-1b

Claudia Sommer e cols., da Universidade da Califórnia (San Diego, EUA), injetaram TNF α (0.25-250 pg/ml) ou IL-1b (0.25-2500 pg/ml) intraneural em nervo ciático de rato, procedimento que induziu intenso quadro de hiperalgesia térmica e mecânica. TNF α induziu edema, degeneração axonal e migração de macrófagos, enquanto IL-1b promoveu inflamação epineural mas pouco dano endoneural.

13. Modelo animal de dor por neuroma

Lun Chen e cols., do Hospital Johns Hopkins (Baltimore, EUA), desenvolveram modelo de dor por neuroma em ratos que pode ser útil em estudos de dor neuropática. O modelo consiste na ligadura e secção do nervo tibial em nível próximo à sua divisão em nervo plantar. O nervo foi, então, rodado para o lado lateral da pata, proximal ao maléolo lateral. Os autores demonstraram ocorrência de alodinia mecânica utilizando filamentos de von Frey 3-94 dias após a cirurgia.

14. Envolvimento de receptores muscarínicos corticais na mediação de comportamento nociceptivo

Nada Lawand e William Willis, da Universidade do Texas (Galveston, EUA), demonstraram que o comportamento nociceptivo de ratos (redução do comportamento exploratório) em resposta à injeção intraplantar de capsaicina foi inibido pela administração de antagonista de receptores Muscarínicos M1 (Telenzepina) ou M2 (AF-DX 161) no cortex S1 correspondente ao trem posterior. Estes antagonistas não alteraram o comportamento exploratório de animais controle. O resultado aponta para o envolvimento de receptores muscarínicos corticais no processamento da dor inflamatória.

15. Envolvimento de receptores opióides locais na analgesia por acupuntura

Grant Zhang e cols., da Universidade de Maryland (Baltimore, EUA), apresentaram estudo que evidencia o envolvimento de receptores opióides periféricos na analgesia induzida por eletroacupuntura (EA) contra hiperalgesia térmica induzida pela administração intraplantar de adjuvante completo de Freund em ratos. Ratos submetidos a EA (30Hz, 2 mA, 0.1 ms)

durante 30 min no ponto GB30 exibiram latência para retirada da pata mais longa do que animais controle. A injeção intraplantar, mas não intraperitoneal, de metil-iodeto de naloxone (antagonista opióide de ação periférica) eliminou o efeito anti-hiperalgésico da EA realizada 15 minutos depois, mas foi ineficaz contra o mesmo procedimento executado 2 horas depois.

[16. Suspensão do tratamento crônico com morfina, mas não com dexmedetomidine, induz efeito hiperalgésico](#)

M. Frances Davies e cols., da Universidade de Stanford (Palo Alto, EUA), apresentam estudo no qual morfina ou dexmedetomidine, agonista α_2 -adrenérgico, foram administradas por via intraperitoneal durante 5 dias (2 vezes ao dia) em camundongos e o efeito analgésico avaliado pelo teste de retirada de pata. Animais tratados com morfina exibiram acentuada hiperalgesia 16-72 h após a suspensão do tratamento. Já os tratados com dexmedetomidine não diferiram dos animais controle (tratados com salina), achado que pode ser vantagem desta droga quando comparada com opióides nos casos de uso crônico de analgésicos.

[17. Tiagabina para o controle da dor neuropática](#)

Daniel Gruener, do Jefferson Medical College (Philadelphia, EUA), avaliou a eficácia da tiagabina, inibidor seletivo da recaptação de GABA, no tratamento da dor neuropática isolada ou associada à ansiedade. O estudo foi realizado em 6 pacientes, um deles com dor neuropática apenas e 5 com dor neuropática associada à ansiedade. O tratamento foi iniciado com tiagabina 2 mg ao deitar durante os 3-4 primeiros dias, associada a ansiolítico e/ou antidepressivo. A dose de tiagabina foi aumentada em 4 mg nos 3-4 dias seguintes e depois em 4 mg a cada 3-4 dias, até que a dose ideal fosse atingida. Dor foi avaliada por Escala Analógica Visual (VAS) antes e após 2-4 semanas de tratamento. Os autores concluem pela eficácia do tratamento (redução do VAS inicial = 9.1 para VAS final = 6.8), sem ocorrência de efeitos colaterais, para uma dose diária média de tiagabina de 12 mg (2 vezes ao dia).

[18. Tratamento da dor neuropática em ratos e humanos pelo antagonista de receptor AMPA/GLUR5, LY293558](#)

S. Iyengar e cols., da Harvard Medical School (Boston, EUA) apresentam estudo em ratos demonstrando que o LY293558 (5 e 10 mg/kg, i.p.) aumentou de modo dose-dependente o limiar de resposta à estimulação mecânica com filamentos de von Frey em ratos submetidos à ligadura do nervo espinal L5/L6. O medicamento (1.2 mg/kg, i.v.) foi eficaz, também, no controle da dor em 6 pacientes portadores de monoradiculopatia lombar, mas produziu efeitos colaterais em alguns casos: visão borrada (2/6), sedação/cansaço (2/6), sonolência (1/6), fotofobia (1/6), secura da boca (1/6). O estudo dá suporte experimental ao envolvimento de receptores não-NMDA em mecanismos de sensibilização central desenvolvida na vigência de dor neuropática persistente.