

**Resumos de trabalhos apresentados no Congresso da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) - Austrália, 2005**

1. **COX-3, uma proteína derivada do gene da COX-1, é o alvo de ação do paracetamol?** Ayoub e cols. demonstraram pela primeira vez "*in vivo*" que o efeito analgésico do paracetamol parece depender de sua ação sobre a ciclooxigenase 3 (COX-3), uma proteína derivada do gene responsável pela expressão da enzima COX-1. Os autores observaram que o paracetamol foi capaz de inibir a produção de prostaglandinas em várias regiões do sistema nervoso central (SNC) e que estas regiões correspondiam às regiões onde a COX-3 era expressa. Além disso, observaram que este efeito do paracetamol sobre a produção de prostaglandinas no SNC estava diminuído em animais deficientes para o gene da COX-1. Estes resultados sugerem mais uma vez que a inibição da COX-3 é o mecanismo pelo qual o paracetamol exerce seus efeitos analgésicos.

**Referência:** (288-P265) *The analgesic action of paracetamol in mice is dependent on a cyclooxygenase-1 gene-derived protein. Is cyclooxygenase-3 the target for paracetamol?*

**Autores e procedência do estudo:** Samir S. Ayoub, Renia M. Botting, Derek A. Willoughby, Paul R. Colville-Nash - Experimental Pathology, William Harvey Research Inst, London, UK (Spon: Samir Ayoub).

2. **Efeito periférico da droga agonista opióide Loperamide sobre a dor neuropática** O efeito analgésico periférico de opióides tem sido bastante investigado em modelos de hiperalgesia inflamatória. No entanto, poucos trabalhos demonstram a ação destas drogas em modelos de dor neuropática. Neste sentido, Johaneck e cols., da Universidade de Johns Hopkins, EUA, demonstraram que o Loperamide, considerado um agonista opióide periférico, possui efeito anti-hiperalgésico em modelo de dor neuropática induzida por ligadura e transecção do nervo espinal L5. Este estudo reforça a importância dos efeitos analgésicos periféricos dos opióides, evidenciando a importância do desenvolvimento de drogas opióides com ação periférica.

**Referência:** (79-P56) *Loperamide, a peripherally acting opioid agonist, reverses hyperalgesia induced by spinal nerve ligation in rat.*

**Autores e procedência do estudo:** Lisa M. Johaneck, Beom Shim, Sylvia J. Horasek, Matthias Ringkamp, Srinivasa N. Raja, Richard A. Meyer - Neurosurgery, Anesthesiology and Applied Physics Lab, Johns Hopkins Univ, Baltimore, USA (Spon: Lisa Johaneck).

3. **Mecanismos de supressão do TNF alfa em modelo clínico de inflamação** Estudo realizado por Gordon e cols., da Universidade de Maryland, EUA, testou os efeitos agudos antiinflamatórios e analgésicos de um agente anti-TNF $\alpha$  em modelo humano de injúria tecidual, no qual os indivíduos foram submetidos à extração do terceiro molar. Tecidos para biópsia foram colhidos antes e 48 horas após a cirurgia e o perfusato da submucosa no local foi obtido por meio de microdiálise durante até 4 horas após o processo cirúrgico. Como controle positivo usou-se a droga antiinflamatória não-esteroidal ceterolaco, a qual suprimiu significativamente a produção de prostaglandina E2 (PGE2) e a dor. O etanercept (anticorpo monoclonal anti-TNF $\alpha$ ) também induziu diminuição da PGE2 e, comparado ao tratamento com placebo, redução na dor. O infiltrado de leucócitos e macrófagos estava aumentado no período de 48 horas após a cirurgia, contrastando com valores obtidos antes da cirurgia. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a dose de etanercept pré-operatória levou a um pequeno efeito antiinflamatório e analgésico,

indicando que a inibição do TNF- $\alpha$  em humanos modula apenas os estágios iniciais da inflamação.

**Referência:** (322-P299) *Mechanisms of TNF alpha suppression in a clinical model of inflammation.*

**Autores e procedência do estudo:** Sharon M. Gordon, Ciao-Min Wang, Christine Picco, Sharon Wahl, Raymond A. Dionne. - Biomedical Science, Univ of Maryland, Baltimore, USA; Pain and Neurosensory Mechanisms, NIDCR, NIH, Bethesda, USA; Medical School, Virginia Commonwealth Univ, Richmond, USA; Oral Infection and Immunity, NIDCR, NIH, Bethesda, USA.

#### 4. Ativação de receptores ativados por proteases (PAR2) estaria envolvida na dor associada à síndrome do intestino irritável (IBS)

A hiperalgesia visceral e somática causada por proteases ativa receptores ativados por proteases do tipo 2 (PAR2). Nesse sentido foi estudado o envolvimento de proteases e PAR2 na dor associada à síndrome do intestino irritável (IBS). Biópsias de 16 pacientes-controle e 16 pacientes com IBS foram realizadas ao nível dos cólons ascendente e reto e, posteriormente, foram feitas culturas dessas células. Avaliou-se a atividade proteolítica no sobrenadante das culturas e o efeito destes sobrenadantes sobre a mobilização de cálcio em células do gânglio da raiz dorsal. O aumento da atividade proteolítica associada à IBS provoca mobilização de cálcio em neurônios sensoriais e conseqüente hiperalgesia visceral. Em vista dessas observações, os autores sugerem que os PAR2 podem ser um alvo terapêutico importante no tratamento da dor provocada por IBS.

**Referência:** (104-P81) *Protease - activated receptor - 2 (PAR2) activation is a major pathway in pain associated with irritable bowel syndrome (IBS).*

**Autores e procedência do estudo:** N.Cenac<sup>1</sup>; K.Chapman<sup>1</sup>; P.Andrade-Gordon<sup>2</sup>; J.Gerraldo-Ferraz<sup>3</sup>; C.Andrews<sup>3</sup>; E.Shaffer<sup>3</sup>; N.Vergnolle<sup>1</sup> - 1. Pharmacology and Therapeutics, University of Calgary, Calgary, Canada; 2. Research and Development, Johnson and Johnson, Springhouse, USA; 3. Medecine, University of Calgary, Calgary, Canada (SPON: Nathalie Vergnolle).

#### 5. Envolvimento de receptores nicotínicos tipo alfa-7 na hiperalgesia mecânica induzida por CFA em ratos

Para avaliar a eficácia do agonista dos receptores nicotínicos alfa-7 N-TCDHC (N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-pyridinil)-2-thiophenecarboximide dihydro-chloride) foi utilizado o modelo de dor inflamatória induzida por adjuvante completo de Freund (CFA). O limiar de hiperalgesia à estimulação mecânica foi medido por meio de um analgesiômetro e os resultados obtidos mostraram que o N-TCDHC reverteu a hiperalgesia induzida pelo CFA, sendo que o antagonista nicotínico não-seletivo mecamilamina reduziu o efeito produzido pelo agonista, demonstrando, desse modo, a importância do receptor nicotínico alfa-7 na resposta anti-hiperalgésica obtida neste modelo de dor inflamatória.

**Referência:** (151-P128) *The alpha 7 nicotinic receptor agonist, N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenecarboxamide dihydro-chloride, reverses CFA - induced mechanical hyperalgesia in the rat.*

**Autores e procedência do estudo:** Stephen J. Medhurst, Jon P. Hatcher, Iain P. Chessell - Neurology and GI CEDD, GlaxoSmithKline, Harlow, UK.

#### 6. Receptor para prostaglandina E2 EP4 parece ser o responsável pela produção de AMPc em células do gânglio da raiz dorsal de ratos

Pesquisadores da Universidade de Hong Kong investigaram o papel dos subtipos de receptores para prostaglandina E2 na regulação da atividade da enzima adenilato ciclase e produção de AMP cíclico (AMPc). Por meio de culturas de células do gânglio da raiz dorsal

(GRD) obtidas de ratos e marcação dessas células com adenina marcada com trício ([<sup>3</sup>H]-adenina), os autores avaliaram a produção de AMPc marcado ([<sup>3</sup>H]-AMPc) após a aplicação de agonistas seletivos para os subtipos de receptores EP EP1 (ONO-DI-004), EP2 (ONO-AE1-259-01), EP3 (ONO-AE-248) e EP4 (ONO-AE1-329). Os resultados observados mostraram que apenas após a aplicação do agonista EP4 houve aumento na produção de [<sup>3</sup>H]-AMPc. Além disso, este agonista mostrou eficácia similar à da aplicação de PGE2 na produção de [<sup>3</sup>H]-AMPc, o que sugere fortemente que este seja o subtipo de receptor EP responsável pela modulação da atividade da adenilato ciclase e conseqüente produção de AMPc associada à hiperalgesia induzida pela PGE2 em células do GRD de ratos.

**Referência:** (26-P3) *Effects on cyclic AMP production in rat dorsal root ganglion cells of co-stimulation with prostaglandin E2 receptor subtype specific agonists.*

**Autores e procedência do estudo:** Helen Wise. Pharmacology, The Chinese Univ of Hong Kong, Hong Kong (Spon: Phoon Ping Chen).

#### **7. Agonistas de receptores canabinóides CB2 podem ser bons medicamentos para tratamento da dor crônica inflamatória ou neuropática**

O papel dos receptores canabinóides na dor foi demonstrado por diversos autores, inclusive com ênfase em efeitos mediados pelo subtipo CB2. Pesquisadores americanos liderado por Garth Whiteside demonstraram que o agonista seletivo de receptores CB2 GW405833 possui potente efeito antihiperálgico tanto sobre a dor inflamatória quanto neuropática. Utilizando modelos de dor crônica inflamatória (Adjuvante Completo de Freund – CFA) e neuropática em camundongos, os autores mostraram que a dose de 30mg/kg de GW405833 (via intraperitoneal) foi altamente eficaz em diminuir a hiperalgesia mecânica, o que não ocorreu quando o experimento foi realizado em camundongos nocaute para os receptores CB2. Entretanto, a dose de 100mg/kg da droga mostrou tanto efeitos analgésicos quanto sedativos, em ambos os animais (nocautes ou não para receptores CB2). Com base nestes dados, concluiu-se que os receptores CB2 têm importante participação na hiperalgesia induzida pelo CFA, porém, seus efeitos analgésicos e sedativos não seriam mediados apenas por esse subtipo de receptor. Desta forma, os CB2 seriam um potencial alvo terapêutico para drogas seletivas, com menor probabilidade de apresentarem os efeitos colaterais centrais causados pelos agonistas canabinóides não-seletivos.

**Referência:** (567-P173) *The antihyperalgesic, but not the analgesic, activity of the selective CB2 receptor agonist, GW405833, is mediated by the CB2 receptor.*

**Autores e procedência do estudo:** Garth T. Whiteside, Susan L. Gottshall, Jamie M. Boulet, Suzanne M. Chaffer, Augusta E. Garrison, Kenneth J. Valenzano. Pharmacology, Purdue Pharma Discovery Research, Cranbury, NJ, USA (Spon: Garth Whiteside).

#### **8. Dipirona e o risco de discrasias sanguíneas e agranulocitose**

Hollington e cols., pesquisadores alemães, estudaram o risco de desenvolvimento de discrasias sanguíneas e agranulocitose desencadeada pelo uso de dipirona no tratamento da dor pós-operatória. Neste trabalho foram avaliados 7993 pacientes. Os resultados observados mostraram que a dipirona induz discrasias sanguíneas e que esta indução ocorre com frequência maior que a reportada na literatura. Além disso, os dados indicaram que o risco de agranulocitose é raro e pode ser prevenido através de manejo clínico adequado, como por exemplo, a administração de G-CSF.

**Referência:** (293-P270) *Dipyron and the risk evaluation of serious blood dyscrasias and agranulocytosis in postoperative pain treatment: A case - control study.*

**Autores e procedência do estudo:** I. Hollington<sup>1</sup>; M.Haas<sup>2</sup>; A.Stachon<sup>3</sup>; M.Zenz<sup>4</sup>; C.Maier<sup>1</sup> - 1. Pain Management, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; 2. Dept. Of Internal Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; 3. Dept. Of Clinical and Laboratory Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; 4. Dep. Anesthesiology, Intensive

Care and Pain Management, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany (SPON: Christoph Maier).

## 9. Injeção de formalina periférica induz aumento a longo prazo da expressão de COX-1 por ativação de células da glia na medula espinal

Por meio de marcadores específicos para as enzimas ciclooxigenase-1 e -2 (COX-1 e COX-2, respectivamente) na medula espinal, pesquisadores chineses demonstraram que a administração de formalina nos tecidos periféricos contribui para a ativação da microglia e hiperalgesia de longa duração. Os resultados mostraram que a formalina 5% (100 µl), injetada na região plantar da pata direita de ratos, promove aumento na expressão de COX-1 nas células da glia, o qual se inicia entre um e três dias após a injeção da formalina. O aumento na expressão de COX-1 foi ainda mais evidente 14 dias após a formalina. Dessa forma, os autores sugerem que as células gliais da medula espinal podem estar sintetizando prostaglandina E2, contribuindo para a sensibilização central e hiperalgesia.

**Referência:** (114-P91) *Peripheral formalin injection induces long lasting increased cyclooxygenase 1 expression by glial cells in the spinal cord.*

**Autores e procedência do estudo:** Kaiyuan Fu, Feiyu Zhang, You Wan, Zhenkang Zhang, Willian Maixner, Alan R. Light. Center for TMD & Orofacial Pain, Pekin Univ School of Stomatology, Beijing, China (SPON: Alan Light).