

**Resumos de trabalhos apresentados no Congresso da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) - Austrália, 2005****1. Inibidor não-competitivo do transportador de norepinefrina XEN2174 pode ser uma droga eficaz para alívio da dor neuropática persistente**

Trabalho apresentado pelo grupo australiano liderado por Maree Smith avaliou a potência anti-alodínica do inibidor não-competitivo do transportador de norepinefrina XEN2174 em ratos tolerantes à morfina e quando co-administrado com morfina (it) ou ioimbina (it). Baseados em estudos anteriores que haviam demonstrado que o XEN2174 produz anti-alodinia dependente de dose quando injetado via intratecal em ratos naive submetidos ao modelo de dor neuropática por constrição crônica do nervo ciático (CCI), os autores verificaram que os níveis anti-alodínicos (pata ipsilateral) e antinociceptivos (pata contralateral) produzidos pelo XEN2174 (10nmol) não se diferiram significativamente entre os ratos morfina-tolerantes e ratos que nunca haviam recebido opióides. A combinação intratecal de baixas doses de XEN2174 e morfina produziu sinergismo anti-alodínico, e a co-administração it de ioimbina atenuou completamente o efeito anti-alodínico do XEN2174, confirmando o mecanismo de ação. Desta forma, os pesquisadores sugerem que o XEN2174 pode ser uma nova promessa para alívio da dor neuropática persistente em humanos.

**Referência:** (659-P265) *Intrathecal XEN2174 produces significant anti – allodynia in morphine – tolerant rats using the CCI – model of persistent neuropatic pain.*

**Autores e procedência do estudo:** M.T.Smith<sup>1</sup>; C.K.Nielsen<sup>1</sup>; J.Hwang<sup>1</sup>; S.Kydd<sup>1</sup>; B.Wyse<sup>1</sup>; R.J.Lewis<sup>2,3</sup>; R.Drinkwater<sup>3</sup> - 1. The School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Australia; 2. The Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Brisbane, Australia; 3. Xenome Ltd, Brisbane, Australia (SPON: Maree Smith).

**2. Terapia com acupuntura manual e eletroacupuntura podem ser potentes estratégias para aliviar a dor da artrite**

Estudo realizado por Bai et al. investigou o efeito analgésico resultante da acupuntura manual e eletroacupuntura em modelo de dor artrítica em ratos, o qual consistia na administração de carragenina na cavidade articular do joelho esquerdo do animal. Os autores do trabalho avaliaram diferenças no efeito analgésico de 4 diferentes acupontos na acupuntura manual e também diferentes efeitos na eletroacupuntura com baixas (2 Hz) e altas (100 Hz) frequências de estimulação elétrica, e observaram se o efeito da eletroacupuntura era revertido pela naloxona. Os resultados mostraram que a aplicação da acupuntura manual nos 4 acupontos diferentes preveniu, de maneira similar, o comportamento de dor decorrente da administração intra-articular de carragenina. Além disso, a eletroacupuntura preveniu os comportamentos de dor de maneira similar nas duas frequências de estimulação, efeito este revertido pela naloxona. Os resultados indicam que a acupuntura manual e a eletroacupuntura podem ser potentes estratégias para aliviar a dor da artrite.

**Referência:** (459-P65) *Analgesic effects of acupuncture on the arthritic pain model of rats.*

**Autores e procedência do estudo:** S.Bai<sup>1,2</sup>; J.Oh<sup>1,2</sup>; K.Sung<sup>3</sup> - 1. Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; 2. Medical Research Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; 3. Wonkwang University Oriental Medical School, Ik-san, South Korea (SPON: Joong Woo Leem).

**3. Imagens obtidas por ressonância magnética funcional (fMRI) sugerem envolvimento da formação reticular mesencefálica na dor neuropática em humanos**

Estudo apresentado por pesquisadores ingleses correlacionou a ativação de áreas mesencefálicas à hiperalgesia mecânica secundária induzida em modelo de sensibilização por calor e aplicação de capsaicina (45°C de calor seguido de aplicação de 0,075% de capsaicina) nas pernas de 12 voluntários saudáveis. Imagens obtidas por ressonância magnética funcional (fMRI) foram utilizadas para avaliar a ativação cerebral pela estimulação mecânica por filamentos de von Frey. Todos os indivíduos desenvolveram hiperalgesia secundária e as imagens mostraram maior estimulação no cerebelo, na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e núcleo cuneiforme (NCF). Os pesquisadores acreditam ser a primeira evidência em humanos do papel do NCF e da PAG na hiperalgesia secundária.

**Referência:** (119-P96) *fMRI evidence for midbrain reticular formation involvement in a human model of neuropathic pain.*

**Autores e procedência do estudo:** L.Zambreanu<sup>1,2</sup>; R.G.Wise<sup>1,2</sup>; J.C.Brooks<sup>1,2</sup>; G.Iannetti<sup>1,2</sup>; I.Tracey<sup>1,2</sup> - 1. Human Anatomy and Genetics, Oxford University, Oxford, United Kingdom; 2. FMRI Centre, Dept of Clinical Neurology, Oxford University, Oxford, United Kingdom (SPON: Laura Zambreanu).

#### **4. Receptores canabinóides do tipo 2 (CB2) na medula espinal contribuem efetivamente para o efeito antinociceptivo dos canabinóides de origem exógena**

Trabalho realizado por Beltramo et al. avaliou o potencial efeito anti-hiperalgésico dos agonistas de receptores canabinóides do tipo 2 (+)AM1241 and L768242, em diferentes modelos de dor *in vivo* e *in vitro*, e verificou a presença e funcionalidade desses receptores na medula espinal de ratos. Os resultados mostraram que os dois agonistas reduziram os comportamentos nocifensivos nos modelos de dor *in vivo* e que este efeito era revertido pelo SR144528, antagonista de receptores CB2. Em modelo de dor neuropática, o método de RT-PCR mostrou que, em animais falso-operados, os receptores CB2 apresentavam baixa expressão no corno dorsal da medula espinal enquanto que, nos animais operados, houve aumento na expressão desses receptores no lado ipsilateral à cirurgia ligadura de nervo. No estudo *in vitro*, os resultados também foram indicativos de que os agonistas CB2 são capazes de reduzir a nocicepção por ação direta no sistema nervoso central.

**Referência:** (784-P26) *Evidence of the presence of functional cannabinoid type 2 receptors in spinal cord and their contribution to antinociception.*

**Autores e procedência do estudo:** M.Beltramo; N.Bernardini; S.Fredduzzi; M.Campanella; M.Gamba; R.Bertorelli; A.Reggiani - Neurobiology, Schering-Plough Research Institute, Milan, Italy (SPON: Massimiliano Beltramo).

#### **5. Potencial analgésico de endopeptidases clostridiais**

O estudo em questão avaliou a atividade de endopeptidases de neurotoxinas clostridiais nos nociceptores, levando à inibição sustentada da neurotransmissão e, conseqüentemente, à analgesia. Conjugados protéicos contendo domínios de endopeptidases da neurotoxina botulínica acoplados à lectina *Erythrina cristagalli* (ECL) inibiram a liberação de substância P (SP), em cultura de neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD), e de glicina, em neurônios da medula espinal (SC), via clivagem de proteínas SNARE. A administração intratecal de LHN/A-ECL inibiu as respostas evocadas por fibras C, porém sem efeito em fibras A-beta. A administração intratecal ou subcutânea de LHN/A-ECL resultou em redução na resposta tardia (segunda fase) do teste de formalina em ratos. Com base nestes resultados os autores sugerem que conjugados protéicos contendo domínios endopeptidases de neurotoxina botulínica e ECL, desenvolvidos para seletivamente induzir atividade endoptídica em neurônios nociceptivos, podem ser de grande importância na terapia da dor crônica.

**Referência:** (412-P18) *Analgesic Potential of Clostridial Endopeptidases.*

**Autores e procedência do estudo:** K.A.Foster<sup>1</sup>; J.A.Chaddock<sup>1</sup>; M.J.Duggan<sup>1</sup>; Y.H.Hall<sup>1</sup>; H.J.Mouldsdaile<sup>1</sup>; R..Aoki<sup>2</sup>; J..Rubino<sup>2</sup>; S..Khanijou<sup>2</sup>; M.Cui<sup>2</sup>; A.H.Dickenson<sup>3</sup> - 1. Research,

Health Protection Agency, Salisbury, United Kingdom; 2. Biologic Sciences, Allergan Inc, Irvine, CA, USA; 3. University College, London, United Kingdom (SPON: Keith Foster).

#### 6. Hiperalgia induzida por uso crônico de opióides é dependente da expressão de genes, dentre eles, do receptor beta-2 adrenérgico

Considerando que a sensibilização à estimulação nociva pode resultar da administração crônica de opióides (hiperalgia opióide-induzida - HIO), Liang et al. investigou qual poderia ser a contribuição genética para tal fenômeno. Os autores mapearam diversas regiões genômicas que poderiam estar relacionadas à HIO em diversas linhagens de camundongos. Como resultado, observou-se que a expressão da HIO sofre fortes influências genéticas e que um dos segmentos gênicos funcionalmente associado ao fenômeno faz parte do gene do receptor beta-2 adrenérgico. Usando antagonista de receptor beta-2, a butoxamina, os autores confirmaram que o bloqueio desses receptores pode reverter a manifestação da HIO. Além disso, utilizando camundongos manipulados para não expressarem receptores beta-2 adrenérgicos, observou-se que estes são necessários para o completo desenvolvimento da HIO.

**Referência:** (769-P11) *Genetic Contributions to Opioid - Induced Hyperalgesia in Mice.*

**Autores e procedência do estudo:** D.Liang<sup>1</sup>; G.Liao<sup>3</sup>; G.Peltz<sup>3</sup>; D.Clark<sup>1,2</sup> - 1. Stanford University, Palo Alto, CA, USA; 2. VAPAHCS, Palo Alto, CA, USA; 3. Roche Bioscience, Palo Alto, CA, USA (SPON: David Clark).

#### 7. Uma nova forma de plasticidade sináptica nas vias de transmissão da dor medeia a dor inflamatória

Um dos mecanismos propostos para hiperalgia inflamatória é associado ao aumento na intensidade sináptica durante o fenômeno conhecido como potenciação de longa duração (LTP) na comunicação entre fibras C e neurônios do corno dorsal. Estudos prévios mostraram a indução de LTP por estimulação de alta frequência (HSF) em um padrão diferente do verificado em fibras-C durante a inflamação. Neste trabalho, uma nova forma de LTP foi induzida por estimulação de baixa frequência (LFS), mas não HFS, em neurônios com projeção para a substância cinzenta periaquedutal (PAG). Foi verificado que esta nova forma de LTP, assim como a forma já descrita na literatura, também requer co-ativação de receptores NK1 e NMDA, aumentando a concentração de cálcio intracelular pós-sináptica, e ativação de óxido nítrico sintase (NOS). O estudo mostrou que a atividade pré-sináptica de baixa frequência durante inflamação causa uma nova forma de LTP sináptica em um subgrupo de neurônios espinais que medeia a hiperalgia inflamatória.

**Referência:** (405-P11) *A novel form of synaptic plasticity in pain pathways mediates inflammatory pain.*

**Autores e procedência do estudo:** J.Sandkuehler; H.Ikeda; J.Stark - Dept. of Neurophysiology, Center for Brain Research, Vienna, Austria.

#### 8. Administração por via oral do antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> sarpogrelato atenua dor neuropática

Pesquisadores japoneses avaliaram a eficácia analgésica do antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> sarpogrelato (SPG) em modelos de dor neuropática (NP), incluindo neuralgia pós-herpética e síndrome da dor regional complexa. A alodinia e hiperalgia mecânica foram avaliadas com filamentos de von Frey. No modelo de dor pós-herpética, a administração crônica de SPG (30 mg/Kg) atenuou a alodinia tátil e a hiperalgia mecânica. No modelo de injúria por constrição crônica do nervo ciático (CCI), a hiperalgia térmica também foi atenuada pela administração crônica de SPG (10 ou 20 mg/Kg). Esses resultados são consistentes com a eficácia clínica do SPG no tratamento de dores neuropáticas. Entretanto,

futuras investigações ainda são necessárias para elucidar o mecanismo de ação do SPG sobre a dor neuropática.

**Referência:** (650-P256) *Sarpogrelate, na oral active 5 – HT2A receptor antagonist, attenuates allodynia and hyperalgesia in rodent models of neuropathic pain.*

**Autores e procedência do estudo:** Y.Inomata<sup>1</sup>; T.Yano<sup>1</sup>; K.Inazawa<sup>1</sup>; K.Yamagami<sup>1</sup>; K.Saitou<sup>1</sup>; K.Kagaya<sup>2</sup>; T.Andoh<sup>2</sup>; Y.Kuraishi<sup>2</sup> - 1. Research Laboratory I (CNS), Mitsubishi Pharma Corporation, Yokohama, Kanagawa, Japan; 2. Department of Applied Pharmacology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan (SPON: Yuji Inomata).

#### 9. Prostaglandina E2 potencializa as respostas nociceptivas induzidas por baixo pH em humanos

A injúria celular ou mesmo o processo inflamatório levam tanto à diminuição do pH no tecido atingido como à liberação de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas (PGE2). Este fato levou Rukwied e cols. a hipotetizar que a associação destes dois fatores levaria ao aumento na dor inflamatória. Neste sentido, os autores demonstraram que, embora a administração de PGE2 não provocasse dor em voluntários, quando associada com uma solução de pH 6,5, a dor provocada pela administração desta solução era aumentada. Os autores concluíram que provavelmente durante o processo inflamatório/lesão tecidual a PGE2 potencializa a ativação dos nociceptores causada pela diminuição do pH.

**Referência:** (1240-P110) *Potentiation of nociceptive responses to low pH injection in humans by prostaglandin E2.*

**Autores e procedência do estudo:** R.Rukwied<sup>1</sup>; B.Chizh<sup>2</sup>; U.Lorenz<sup>1</sup>; S.Margarit<sup>1</sup>; M.Schmelz<sup>1</sup> - 1. Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Clinical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; 2. GlaxoSmithKline, Cambridge, United Kingdom (SPON: Roman Rukwied).

#### 10. Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado do efeito da administração intratecal de ziconotide em adultos com dor crônica severa

Pesquisadores americanos avaliaram os efeitos analgésicos da administração intratecal de ziconotide (um bloqueador de canais de cálcio do tipo-N) por 3 semanas em 112 pacientes, contra 108 que receberam placebo. Os efeitos adversos também foram monitorados. Observou-se que o grupo de pacientes tratados com ziconotide em doses relativamente baixas apresentou maior satisfação (mensurada pela escala de satisfação CGI – *Clinical Global Impression*) e tiveram melhor controle da dor, avaliada pela escala analógica visual de intensidade de dor. Os principais efeitos adversos foram náusea e confusão mental. Estes resultados demonstram mais vez o poder da administração intratecal do ziconotide na terapia de dores severas.

**Referência:** (1376-P246) *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal (it) ziconotide in adults with severe chronic pain.*

**Autores e procedência do estudo:** M.Wallace<sup>1</sup>; E.Ludington<sup>2</sup>; D.Ellis<sup>2</sup>; R.Kartzinel<sup>2</sup>; G.McLellan<sup>2</sup> - 1. University of California San Diego Medical Center, La Jolla, CA, USA; 2. Elan Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA (SPON: Mark Wallace).

### Alertando

#### 11. Médico explica os riscos do paracetamol e diz que não sabe por que o remédio continua no mercado

Pesquisa divulgada pela revista *New Scientist* alerta sobre os riscos que o paracetamol traz à saúde, relatando que o medicamento tornou-se o maior causador de insuficiência hepática nos Estados Unidos (EUA). A proporção de problemas hepáticos causados pelo analgésico aumentou aproximadamente 80% no ano de 2003 quando comparada à do ano de 1998. Os

cientistas concluíram que ultrapassar a dose máxima de 8 comprimidos/dia pode ser o suficiente para causar insuficiência hepática e levar à morte.

O toxicologista Anthony Wong, do Centro de Assistência Toxicológica do Hospital das Clínicas, diz não entender porque o remédio continua no mercado e que a dosagem perigosa varia de pessoa para pessoa. No Brasil e nos EUA as concentrações de paracetamol por comprimido são muito altas, sendo que, no Brasil, os comprimidos possuem concentração de 750mg e, nos EUA, chegam até 1g.

Wong alerta para nunca se fazer o uso do paracetamol com bebida alcoólica e nem durante a ressaca, pois existe alto risco de lesão hepática fulminante, mesmo com doses menores que 20 comprimidos. O médico relata como alternativa ao paracetamol o uso de dipirona ou ibuprofeno, e pede para que os pais fiquem atentos, pois muitos dos medicamentos utilizados no alívio dos sintomas de gripe possuem em sua fórmula o paracetamol.

### Revisão do Mês

#### 12. Neurobiologia da síndrome de fibromialgia

Donald D. Price e Roland Staud apresentam revisão sobre a neurobiologia da síndrome da fibromialgia (FM). Os autores sugerem que a dor da fibromialgia é mantida pela entrada de impulsos tônicos de tecidos profundos, como músculos e articulações, associada com mecanismos de sensibilização central. A aferência nociceptiva pode ser de origem periférica (infecções e traumas), resultando em hiperalgesia, alodinia e/ou sensibilização central. Dessa forma, alterações no mecanismo de dor podem contribuir em longo prazo para mudanças neuroplásticas que excedem a antinocicepção de indivíduos afetados pela FM, resultando em aumento constante para sensibilidade à dor e disfunção.

**Referência:** *Neurobiology of Fibromyalgia Syndrome. J Rheumatol 2005; 32 Suppl 75: 22-28.*

**Autores:** Donald D. Price and Roland Staud - *Department of Neuroscience and Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida, USA.*