

**Resumos de trabalhos apresentados no Congresso da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) - Austrália, 2005****1. Participação de canais de cálcio dependentes de voltagem na dor neuropática**

A dor neuropática induzida por danos aos nervos periféricos é muitas vezes caracterizada por aberrações nos processos sensoriais que incluem alodinia, hiperalgesia e dor espontânea. Há várias evidências de plasticidade dos mecanismos envolvidos nos sistemas de transmissão e modulação dos impulsos nociceptivos, incluindo alterações em canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ). Estudo conduzido por Matthews e cols., do *University College London*, testou o bloqueio de um tipo de canal de  $Ca^{2+}$  ainda pouco estudado, o  $Ca_v2.3/a1E$ , em modelo de ligadura de nervos em ratos. Os autores observaram que o bloqueio deste subtipo de canal voltagem-dependente inibiu a transmissão de impulsos dolorosos, e sugerem que tais canais participam dos processos de alterações plásticas decorrentes do dano neural periférico.

**Autores e procedência do estudo:** E.A.Matthews; G.J.Stephens; A.H.Dickenson - Pharmacology, University College London, London, United Kingdom.

**Referência:** (819-P61) *Effects of Spinally Delivered SNX - 482 on Dorsal Horn Neuronal Responses in a Rat Model of Neuropathy: a Role for the Cav2.3/a 1E Voltage - Dependent Calcium Channel?*

**2. Células imunes podem contribuir para a diminuição da dor neuropática via liberação de opióides**

A literatura relata que a dor neuropática pode ocorrer após a lesão nervosa via mecanismos imunológicos. Entretanto, estudos mais recentes sugerem que a liberação de peptídeos opióides derivados de células imunes poderia contribuir para a diminuição desta dor. A partir disso, pesquisadores alemães verificaram a contribuição da beta-endorfina derivada de leucócitos (END) na diminuição da dor neuropática após administração de fator liberador de corticotropina (CRF). Os autores do estudo mostraram que células imunes atuam não somente como geradores de dor neuropática, mas também podem participar da diminuição deste sintoma via liberação de opióides, o que poderia acontecer tanto no início quanto em estágios mais avançados da injúria nervosa.

**Autores e procedência do estudo:** L.Dominika; S.Mousa; C.Stein; H.Machelska - Klinik für Anaesthesiologie, Charite, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany (SPON: Andreas Kopf).

**Referência:** (164-P141) *Antinociception mediated by leukocyte - derived opioids in neuropathic pain.*

**3. Quimiocinas presentes em células da glia espinais participam da dor neuropática**

A literatura científica sugere que as quimiocinas possuem importante papel no desenvolvimento da dor crônica. No presente trabalho, Lindia e cols., dos Laboratórios de Pesquisa Merck, descreveram por meio de técnica de imunohistoquímica a distribuição das quimiocinas CX3CL1 e CX3CR1 na medula espinal do rato após a indução de dor inflamatória por administração intraplantar unilateral de Adjuvante Completo de Freund (CFA) e após a indução de dor neuropática por ligadura do quinto nervo espinal lombar. Foi observada, após a injúria do nervo espinal, a expressão de CX3CL1 em astrócitos, além de *up*-regulação de CX3CR1 na micróglia espinal, o que não aconteceu no caso da dor inflamatória crônica periférica. Estes dados sugerem que tais quimiocinas participam da dor neuropática, porém, não possuem papel na dor crônica, e podem ser consideradas novos alvos para o tratamento de neuropatias.

**Autores e procedência do estudo:** J.A.Lindia; E.McGowan; N.Jochowitz; C.Abbadie - Pharmacology, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA (SPON: Catherine Abbadie).

**Referência:** (35-P12) *Induction of CX3CL1 expression in astrocytes and CX3CR1 in microglia in the spinal cord of a rat model of neuropathic pain.*

#### 4. Pacientes com fibromialgia apresentam sensibilidade à dor e percepção olfatória alteradas

Pesquisadores canadenses mostraram que pacientes de ambos os sexos e de várias idades portadores de fibromialgia reportam dor mais intensamente, em resposta a estímulos térmicos nocivos, que indivíduos são. Além disso, mostraram que esses pacientes também exibem alterações na percepção olfatória.

**Autores e procedência do estudo:** K.M.Sauro<sup>1,2</sup>; G.J.Bennett<sup>1,3</sup>; M.Bushnell<sup>1,3</sup>; M.Fitzcharles<sup>1,4</sup> - 1. Center for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada; 2. Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Canada; 3. Anesthesia, McGill University, Montreal, Canada; 4. Rheumatology, McGill University, Montreal, Canadá (SPON: M. Catherine Bushnell).

**Referência:** (1249-P119) *Fibromyalgia patients show altered pain and olfactory perception.*

#### 5. O papel da captação de glutamato espinal na transmissão sináptica excitatória em ratos

Liaw e cols. investigaram se o bloqueio dos transportadores de glutamato (GLU) presentes na medula espinal altera as respostas comportamentais induzidas por estímulos dolorosos em ratos normais. Os antagonistas de transportadores de GLU foram injetados via intratecal e foi observado que o bloqueio destes transportadores causava comportamentos de dor exacerbados. Além disso, verificaram que tais transportadores são dependentes da ativação dos receptores de glutamato e da via do óxido nítrico (NO). Desta forma, os autores sugerem que os mesmos podem exercer um papel crucial na neurotransmissão sináptica excitatória em condições normais (sem danos neurais periféricos), confirmados ainda por estudos de RNAm e ensaios imunohistoquímicos.

**Autores e procedência do estudo:** W.Liaw<sup>1,2</sup>; R.L.Stephens<sup>3</sup>; B.C.Binns<sup>3</sup>; Y.Chu<sup>2,4</sup>; J.P.Sepkuty<sup>5</sup>; R.A.Johns<sup>2</sup>; J.D.Rothstein<sup>5</sup>; Y.Tao<sup>2</sup> - 1. Department of Anesthesiology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan; 2. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA; 3. Department of Physiology and Cell Biology, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, USA; 4. Department of Anesthesiology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; 5. Department of Neurology and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA (SPON: Yuanxiang Tao).

**Referência:** (1205-P75) *The roles of spinal glutamate uptake in excitatory synaptic transmission in rat.*

#### 6. Bradicinina potencializa transmissão glutamatérgica sináptica na medula espinal levando à hiperalgesia

Considerada um dos mais importantes mediadores inflamatórios, participando, inclusive, da hipersensibilidade à estimulação nociva periférica, a bradicinina (BK) possui papel relacionado à sensibilização central ainda não esclarecido. Assim, utilizando-se técnica de *whole-cell patch clamp*, Kohno e cols. examinaram a ação da BK sobre a transmissão sináptica na lamina II da medula espinal e seu envolvimento na gênese da sensibilização central e hiperalgesia. Foi observado aumento na atividade sináptica por ativação de receptores B<sub>2</sub>, sendo que este aumento ocorria via co-ativação de proteína quinase C (PKC) e proteína quinase A (PKA), além de ativação da MAP quinase regulada por sinal extracelular (ERK). Em conclusão, os autores sugerem que a BK possui um papel neuromodulador nas sinapses do sistema nervoso central, potencializando a transmissão glutamatérgica sináptica na medula espinal por ativação de múltiplas quinases, levando à hipersensibilidade à dor.

**Autores e procedência do estudo:** T.Kohno<sup>1,2</sup>; H.Wang<sup>2</sup>; F.Amaya<sup>2</sup>; G.J.Brenner<sup>2</sup>; N.Ito<sup>2</sup>; R.Ji<sup>3</sup>; C.J.Woolf<sup>2</sup> - 1. Anesthesiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; 2. Anesthesia & Critical Care, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, USA; 3. Anesthesia, Brigham and Womens Hospital, Boston, MA, USA (SPON: Tatsuuro Kohno).

**Referência:** (45-P22) *Bradykinin generates central sensitization and pain hypersensitivity in spinal cord neurons.*

#### 7. IL-15 induz hipernociceção mecânica via liberação de IFN-gama, endotelina e prostaglandina E2

Com base em dados que demonstram a participação da interleucina-15 (IL-15) na patogênese da artrite, e com o intuito de verificar quais mecanismos farmacológicos estariam envolvidos em um possível efeito hipernociceptivo induzido por esta citocina, pesquisadores da Universidade de São Paulo, utilizando o teste de pressão crescente na pata de camundongos e avaliação da expressão gênica por meio de RT-PCR, mostraram que a IL-15 induz hipernociceção mecânica de maneira dose e tempo-dependente e sugerem que este efeito ocorre via ativação de uma cascata seqüencial de interferon-g (IFN-g), endotelina (ET) e prostaglandina E2 (PGE2).

**Autores e procedência do estudo:** W.A.Verri<sup>1</sup>; T.M.Cunha<sup>1</sup>; C.A.Parada<sup>1</sup>; F.Y.Liew<sup>2</sup>; S.H.Ferreira<sup>1</sup>; F.Q.Cunha<sup>1</sup> - 1. Pharmacology, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil; 2. Division of Immunology, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom (SPON: Sergio Ferreira).

**Referência:** (P1541-P44) *IL - 15 induces mechanical hypernociception in mice: role for IFN - g, endothelin and prostaglandin E2.*

#### 8. Diferenças na expressão de citocinas na hiperalgesia inflamatória no tecido da pata e em músculo de ratos

A qualidade e os mecanismos da dor muscular são diferentes daqueles induzidos pela dor cutânea. O papel das citocinas pró-inflamatórias tem sido bem caracterizado na inflamação cutânea, mas não é conhecido na inflamação muscular. Loram e cols., pesquisadores da África do Sul, em conjunto com o *National Institute of Biological Standards and Control*, do Reino Unido, compararam as concentrações de citocinas liberadas por inflamação induzida por carragenina nos músculos da perna e nos tecidos das patas de ratos durante o período de 24 horas. A mensuração da quantidade de citocinas típicas de processos hiperalgésicos inflamatórios mostrou grandes diferenças na expressão de algumas delas no tecido muscular e no cutâneo. Um exemplo foi o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), o qual somente foi expresso na inflamação cutânea, não sendo encontrado no músculo. O mesmo foi verificado, embora com algumas diferenças, para as interleucinas -1beta e -6 e observou-se que a hiperalgesia se mostrou presente 3 horas após a injeção de carragenina na pata enquanto que, no músculo, somente apareceu 24 horas após a injeção do estímulo. Os resultados mostraram que a cascata pró-inflamatória de citocinas está presente, após a injeção de carragenina, tanto no músculo quanto na pata, porém a liberação de citocinas parece ser mais lenta no tecido muscular quando comparada com a do tecido da pata.

**Autores e procedência do estudo:** L.Loram<sup>1</sup>; A.Fuller<sup>1</sup>; L.G.Fick<sup>1</sup>; S.Poole<sup>2</sup>; D.Mitchell<sup>1</sup> - 1. Brain Function Research Unit, University of the Witwatersrand, Parktown, South Africa; 2. National Institute of Biological Standards and Control, Potter's Bar, South Mimms, Hertfordshire, United Kingdom.

**Referência:** (1540-P43) *Cytokine profile of carrageenan - induced inflammatory hyperalgesia in hind paw and muscle in rats.*

### 9. Mecanismo de ação do acetaminofeno é mais complexo do que se imagina

Apesar de sua relativa popularidade, o mecanismo de ação do acetaminofeno ainda é tema de vários estudos. Para avaliar as alterações moleculares na medula espinal induzidas por este fármaco, pesquisadores franceses, após removerem a região lombar da medula espinal de ratos tratados via oral com acetaminofeno e submetidos ao teste da formalina, e realizarem avaliação da expressão gênica (RT-PCR) e testes de *Western Blot*, verificaram que esta droga induz antinocicepção por estimular indiretamente receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub>, levando a alterações nos níveis de várias proteínas, o que sugere que a ação do acetaminofeno é dada via um processo de várias etapas. Tal estudo fornece uma nova visão sobre o mecanismo de ação deste fármaco, além de sugerir outras vias protéicas envolvidas na geração da dor.

**Autores e procedência do estudo:** J.Bonnefont<sup>1</sup>; L.Daulhac<sup>1</sup>; E.Chapuy<sup>1</sup>; S.Bourdu<sup>1</sup>; C.Deval<sup>2</sup>; C.Dubray<sup>1</sup>; A.Eschalier<sup>1</sup>; E.Clottes<sup>3</sup> - 1. Fundamental and Clinical Pharmacology of Pain, Faculty of Medicine, Clermont-Ferrand, France; 2. Nutrition and Protein Metabolism Unit, INRA, Clermont-Ferrand/Theix, France; 3. Institute of Pharmacology and Structural Biology, CNRS, Toulouse, France.

**Referência:** (577-P183) *Spinal 5-HT<sub>1A</sub> receptor, ERK, IGF-1 and HIF-1 participate in the antinociceptive activity of acetaminophen.*

### 10. Interleucina-6 participa da transmissão do sinal inflamatório da periferia para o sistema nervoso central

Considera-se que a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) possui importante papel na indução da hiperalgesia inflamatória tanto periférica quanto central. Entretanto, o mediador responsável pela transmissão do sinal inflamatório da periferia para o sistema nervoso central (SNC) ainda é alvo de estudos, de modo que o presente trabalho teve por objetivo identificar tal molécula. A administração de estímulo inflamatório (carragenina) na pata de ratos, com posterior mensuração da concentração de citocinas no plasma, mostrou que os níveis de interleucina-6 (IL-6) se apresentavam elevados na terceira hora pós-injeção, enquanto de interleucina-1beta (IL-1beta) e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) não foram detectados. Ainda, a enzima COX-2 e a enzima microsossomal PGE sintase, as quais estão co-localizadas nas mesmas células endoteliais no SNC, como anteriormente reportado pelo mesmo grupo de autores, tiveram sua expressão diminuída após o tratamento com antissor anti-IL-6. Desta forma, os autores concluem que a IL-6 possui um importante papel na transmissão do sinal inflamatório para o SNC, além de sugerirem que as células endoteliais vasculares do SNC também participam da hiperalgesia inflamatória.

**Autores e procedência do estudo:** T.Ibuki<sup>1</sup>; Y.Oka<sup>1</sup>; Y.Yamazaki<sup>1</sup>; M.Namba<sup>1</sup>; Y.Tanaka<sup>1</sup>; T.Cartmell<sup>2</sup>; S.Kobayashi<sup>3</sup>; K.Matsumura<sup>3</sup> - 1. Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; 2. Division of Endocrinology, NIBSC, Hertfordshire, United Kingdom; 3. Graduate Sch of Informatics, Kyoto University, Kyoto, Japan.

**Referência:** (29-P6) *Messenger molecule that transmits inflammatory signal from the periphery to the central nervous system.*

## Revisão do Mês

### 11. Nocicepção em vertebrados: receptores-chave para ativação dos mecanismos espinais de dor crônica em animais

Os conceitos científicos sobre o processo nociceptivo em vertebrados estão continuamente sendo alterados de acordo com a descoberta de novas moléculas que afetam, diferentemente, as respostas sensoriais a estímulos tanto nocivos quanto inócuos. Entretanto, tais moléculas podem também estar envolvidas em estados de dor crônica. A fim

de entender a fisiologia da nocicepção e, conseqüentemente, desenvolver novos fármacos analgésicos para dores crônicas intratáveis, é necessário elucidar quais alterações ocorrem entre o estado nociceptivo normal e a hipersensibilidade nos estados de dor crônica na coluna espinal após diferentes tipos de injúria. A injúria em nervos sensoriais gera uma variedade de alterações em neurônios aferentes e centrais que diferem da dor envolvendo inflamação, incluindo mudanças no fenótipo do neurotransmissor de células do gânglio da raiz dorsal e alterações centrais que incluem modificações em eventos bioquímicos e expressão gênica, além de modificações anatômicas como "brotamento" de terminais aferentes e a degeneração de alguns interneurônios inibitórios. Resumidamente, ocorre a "down-regulação" de peptídeos excitatórios como a substância P (SP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), e aumento nos níveis de peptídeo intestinal vasoativo (VIP), neuropeptídeo Y e galamina. Entretanto, estes peptídeos são distintamente regulados após injúria no nervo e inflamação de modo que os nervos danificados aumentam a expressão de moléculas ligantes de receptores para peptídeos em neurônios aferentes primários, além de elevar a expressão de RNA mensageiro para outras moléculas ativadoras de receptores no corno dorsal, causando aumento na resposta dos neurônios do corno dorsal. De forma interessante, estas alterações não ocorrem em modelos de dor inflamatória, revelando, assim, diferenças entre dores neuropáticas e inflamatórias. Desta maneira, é evidente que a existência de vários fatores que contribuem para o processo nociceptivo, incluindo a presença de neuropeptídeos e neurotransmissores e seus mecanismos moleculares subjacentes que regulam diferentes processos neuronais, são responsáveis por distintos tipos de dor. Concluindo, a identificação destes fatores contribui para o estabelecimento de tratamentos específicos alternativos para as diferentes modalidades de dor, desde a inflamatória até a neuropática.

**Referência:** Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM. Nociception in vertebrates: key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004 Oct;46(2):216-24.