

Caderno Especial - Parte 1: Trabalhos Apresentados em Congressos de Dor em 2007**1. Grupo do Ceará isola fração do veneno da serpente *Crotallus durissus cascavella* que possui ação analgésica em testes comportamentais**

Em trabalho apresentado por pesquisadores do Ceará o veneno da referida serpente foi fracionado por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Uma das frações apresentou efeito analgésico tanto no teste de contorções abdominais em camundongos quanto no teste de formalina em ratos. Os efeitos observados foram comparados com a ação analgésica do opióide-padrão morfina. Além disso, os efeitos analgésicos foram revertidos pelo antagonista opióide naloxona, o que sugere que a fração do veneno testada pode liberar opióides endógenos ou, ainda, ser agonista de receptores opióides.

Trabalho original: Purificação de um fator com atividade analgésica isolado do veneno da serpente *Crotalus durissus cascavella* - Poster 01.010 – área Fisiologia em órgãos e sistemas, Fisiopatologia.

Autores e procedência do estudo: 1Olinda, A. C. C.; 2Rebouças Júnior, J. P.; 3Mindello, M. M. A.; 4Gomes, N. F.; 5Lopes, R. A.; 6Berto, R. F.; 7Oliveira, R. G.S.; 8Baroni, J. F. M.; 9Vasconcelos, S. M. M.; 10Carvalho, I. F.; 11ADED DA SILVA P.; 12Cardi, B. A.; 13Carvalho, K. M.; 1,2,6,8Departamento de Ciências Biológicas, UECE; 3Departamento de Medicina, UECE; 4,5,7,10,11,12,13Departamento de Ciências Fisiológicas, UECE; 9Departamento de Ciências Fisiológicas, UFC.

2. Serotonina periférica pode participar da resposta dolorosa imediata após administração de PGE2

Trabalho recentemente apresentado no Congresso da FESBE investigou a ação da prostaglandina E2 (PGE2), administrada localmente em ratos, em duas situações distintas. A primeira seria a capacidade deste eicosanóide de promover dor declarada (imediata) logo após a administração, mensurada pelo número de lambidas e sacudidas da pata. Este efeito foi inibido pela administração intraplantar (i.pl.) ou oral (v.o.) de metisergida, antagonista não-seletivo de receptores 5-HT, e loratadina (administrada por via i.pl.), um anti-histamínico tricíclico potente de ação prolongada, com atividade seletiva para receptores H1 periféricos.

Chamamos atenção para a dose de PGE2 utilizada, de 350 ng i.pl.. Esta dose é considerada alta, já que o efeito hipernociceptivo deste tipo de prostaglandina (chamado pelos autores do trabalho de *nociceção tardia*) é alcançado com doses de apenas 100 ng. Esta dose foi necessária para o desenvolvimento do comportamento nociceptivo observado após a administração, já que, com doses menores, isto não ocorreu. Assim, o resultado encontrado foi uma resposta do organismo ao agente exógeno administrado, por ativação de vias serotoninérgicas e histamínicas, embora a utilização de 3 vias de administração dos antagonistas não tenha deixado evidente a resposta local do tecido que recebeu a PGE2. Doses baixas de metisergida aumentaram a resposta nociceptiva declarada, e os autores sugerem a inibição de receptores inibitórios. A administração de metisergida em doses baixas pode também ter promovido a liberação de PGE2 no tecido, que, após 1 hora, quando da administração do estímulo "álgico" (PGE2 em altas doses), encontraria um cenário hipernociceptivo para atuação, hipótese esta que poderia ter sido explorada com a utilização de mais grupos-controle (administrado de indometacina local, por exemplo) e um design mais eficaz do experimento.

A segunda situação foi a verificação da ação destes antagonistas na hipernocicepção (sensibilização de neurônios nociceptivos) provocada pela PGE₂, mensurada pelo número de lambidas e sacudidas de pata após a imersão desta em água a uma temperatura nociva aos tecidos. O comportamento nociceptivo foi diminuído pela ação da metisergida em dose intermediária local e uma quarta dose muito maior, sistêmica. Além da ausência de antagonismo dose-dependente, o que sugeriria o envolvimento de receptores serotoninérgicos no comportamento nociceptivo térmico, devemos salientar que a PGE₂ administrada também promove a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias, que podem levar à liberação de serotonina.

A metisergida foi o primeiro fármaco utilizado na profilaxia da migrânea. Sua eficácia foi demonstrada em estudos controlados comparados com grupos de pacientes que receberam placebo, na década de 60 do século XX. Além disso, pode ser considerada um bom medicamento para tratamento de pacientes com cefaléias refratárias a outros fármacos. As contra-indicações ao uso da metisergida são a presença de doenças cardíacas, hipertensão grave, história de tromboflebite, úlcera péptica, gravidez, doenças pulmonares, colagenoses e doença renal ou hepática.

Trabalho original: PGE₂ evoca resposta nocifensiva imediata ou induzida após estímulo térmico sustentado em ratos: papel da serotonina periférica - Poster 36.033 – área *Farmacologia da Inflamação e Dor*.

Autores e procedência do estudo: 1Bastos, L. C.**; 2Tonussi, C.R.; 1, 2Departamento de Farmacologia, UFSC.

3. Efeito dos inibidores seletivos da COX-2 sobre a hipernocicepção térmica é mediado em parte pela liberação de opióides endógenos

Foi observado em alguns trabalhos, realizados em modelos experimentais de hipernocicepção mecânica em ratos, que medicamentos inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) induzem analgesia por liberação de opióides endógenos. Uma vez que a hipernocicepção térmica possui mecanismos fisiopatológicos diferentes da hipernocicepção mecânica, pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais investigaram os efeitos desses medicamentos em modelo experimental de hiperalgesia térmica (Hargreaves *et al*, 1988) em ratos machos da linhagem Holtzman. Foi observado que o tratamento por via subcutânea com os inibidores seletivos de COX-2 celecoxibe ou SC236 reverteu a hipernocicepção induzida pela administração intraplantar de carragenina, além de elevar o limiar da resposta térmica acima dos valores basais. Os animais tratados com o antagonista opióide naltrexona e o inibidor seletivo da COX-2 apresentaram o limiar de nocicepção aumentado, porém não acima dos níveis basais. Esses dados sugerem que os medicamentos inibidores seletivos da COX-2 possuem efeitos antinociceptivos também sobre a hipernocicepção térmica, sendo este efeito, em parte, mediado pela liberação endógena de opióides. Pode-se observar, portanto, que os mecanismos de ação desses medicamentos são mais amplos do que tem sido proposto. Aparentemente, além de uma ação sobre a ciclooxigenase, poderiam atuar por meio da estimulação da liberação neuronal de óxido nítrico, levando à abertura de canais de potássio ATP-sensíveis e, conseqüentemente, à analgesia.

Referência citada: Hargreaves et al. *A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia*. Pain. 1988 Jan; 32(1):77-88.

Trabalho original: Efeito de inibidores seletivos de COX-2 no modelo de hiperalgesia térmica (Hargreaves) - Poster 07.002

Autores e procedência do estudo: Correa, J. D.1; Francischi, J. N.1 - 1UFMG – Farmacologia.

4. Estimulação do ponto de acupuntura “KUNLUN” (B60) induz efeitos antinociceptivos em camundongos

A acupuntura é uma técnica milenar que consiste na inserção de agulhas em regiões específicas do corpo conhecidas como acupontos, que são regiões da pele onde existe grande concentração de terminações nervosas sensoriais. A estimulação do acuponto “Kunlun” (ou B60), localizado no membro posterior entre o ponto mais alto do maléolo lateral e o tendão do calcâneo, tem sido indicada para o tratamento de cefaléias, rigidez no pescoço, lombalgias, epilepsia, alterações menstruais e cistite. Com base nestes dados, pesquisadores da Universidade Federal de Santa Catarina investigaram se a estimulação do B60 teria efeito antinociceptivo em modelos de nocicepção induzida por ácido acético, glutamato ou formalina, além de verificar o possível envolvimento do sistema opióide neste efeito. A estimulação deste acuponto durante 10 minutos causou redução significativa da nocicepção induzida pela administração das três substâncias (ácido acético, glutamato ou formalina) em camundongos Swiss fêmeas. Ainda, o pré-tratamento dos animais tanto com naloxona quanto com naloxona metiodida (antagonistas opióides) foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo induzido pela acupuntura e pela morfina (utilizada como controle positivo) no modelo de nocicepção induzida pelo ácido acético. Assim, os autores sugerem que a estimulação do acuponto B60 possui efeito antinociceptivo em diferentes modelos de nocicepção manifesta em camundongos e que este efeito é, em parte, mediado pela liberação de opióides endógenos.

Comentários da redação: O grupo-controle deveria receber o mesmo procedimento dos animais tratados (inserção da agulha de acupuntura) em local que não fosse acuponto, para demonstrar, assim, que este efeito antinociceptivo está realmente ligado à estimulação do acuponto B60.

Trabalho original: Efeito antinociceptivo da estimulação do ponto de acupuntura “KUNLUN” (B60) em camundongos - Poster 07.008

Autores e procedência do estudo: Emmel, V. G.1; Lima, D. A. N.1; Ribeiro, D. L.1; Gadotti, V. M.1; Santos, A. R. S.1 - UFSC – Ciências Fisiológicas.

5. Diferenças sexuais parecem não afetar a resposta de roedores ao analgésico crotalfina, desenvolvido a partir do veneno da *Crotalus durissus terrificus*

O analgésico crotalfina está em fase de testes realizados pela parceria entre a COINFAR Pesquisa e Desenvolvimento Farmacêutica Ltda. e o grupo liderado pela pesquisadora Yara Cury, do Instituto Butantan. Uma importante questão abordada é se machos e fêmeas respondem da mesma forma à droga. Nos testes realizados até o momento, os pesquisadores do Instituto Butantan observaram que, embora roedores (ratos) tenham apresentado diferenças no limiar nociceptivo basal e na resposta à morfina, o mesmo não foi observado em relação ao analgésico crotalfina. A única diferença detectada foi que fêmeas respondem (apresentam analgesia) em doses mais baixas que os machos.

Trabalho original: *Sex differences in the pain threshold and in the antinociceptive effect of crotalphine, an opioid analgesic obtained from Crotalus durissus terrificus snake venom (CDTV)* - Poster 07.012

Autores e procedência do estudo: Britto, L.1; Picolo, G.1; Cury, Y.1 - Instituto Butantan – Fisiopatologia.

6. Látex obtido da planta *Calotropis procera* promove analgesia por ação periférica sobre a nocicepção induzida por injeção de formalina na ATM de ratos

As disfunções temporomandibulares (DTMs) consistem em um conjunto de sinais e sintomas que envolvem a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e as estruturas associadas. A dor na ATM é uma das principais queixas de pacientes com DTMs. O látex obtido da planta *Calotropis procera* é amplamente usado na medicina popular e foi

demonstrado possuir compostos biologicamente ativos capazes de promover diversos benefícios, como controle de infecções fúngicas dérmicas, além de apresentar atividade antimicrobiana, antiinflamatória, analgésica e antipirética. Considerando que alguns pacientes são intolerantes ao tratamento com antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), e que nem todos os pacientes com dor na ATM são responsivos ao tratamento convencional com esses medicamentos, o objetivo do presente trabalho foi verificar o efeito antinociceptivo do látex da planta *Calotropis procera* sobre a nocicepção inflamatória induzida por injeção de formalina na ATM de ratos. O pré-tratamento endovenoso com látex promoveu redução de modo dose-dependente dos reflexos induzidos pela formalina, sendo que este efeito antinociceptivo foi independente de ação no sistema nervoso central. Os autores concluíram que o látex da *Calotropis procera* é eficiente em reduzir a dor inflamatória no modelo experimental de nocicepção na ATM, e sugerem a possibilidade futura do uso terapêutico deste composto para o tratamento de condições dolorosas associadas às DTMs.

Trabalho original: Látex obtido da planta *Calotropis procera* promove antinocicepção de ação periférica na nocicepção inflamatória manifesta induzida por formalina em atm de ratos - Poster 07.013

Autores e procedência do estudo: Ting, E.1; Lima, F. O.2; Alencar, N. M. N. de3; Ramos, M. V.4; Ferrari, L. F.1; Cunha, F. de Q.1; Parada, C. A.5; Ferreira, S. H.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia; 2USP - Farmacologia; 3UFC - Fisiologia e Farmacologia; 4UFC - Bioquímica; 5UNICAMP - Farmacologia.

7. Tratamento com fluoxetina não é capaz de amenizar a dor provocada pela privação de sono

Antidepressivos como a fluoxetina têm sido utilizados com várias finalidades terapêuticas, entre elas o tratamento de dor crônica. Estudo realizado por Damasceno e cols., do Departamento de Farmacologia e Psicobiologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), verificou que, no teste térmico (placa quente), ratos que foram submetidos à privação de sono REM apresentavam aumento na sensibilidade à dor, mensurada pela observação de 2 comportamentos: retirada e lambedura da pata. O tratamento crônico durante 11 dias com fluoxetina tanto do grupo experimental submetido à privação do sono quanto do grupo-controle não induziu analgesia ou melhora significativa quando comparados aos animais tratados apenas com veículo, com ou sem privação de sono REM. A conclusão apresentada foi de que o aumento dos níveis de serotonina promovido pela fluoxetina não interfere na alteração da sensibilidade induzida pela privação do sono REM.

Trabalho original: O tratamento crônico com fluoxetina não reverte a hiperalgesia induzida pela privação de sono REM - Poster 07.014

Autores e procedência do estudo: Damasceno, F.1; Skinner, G. O.1; Almeida, O. M. M. S.1 - 1UERJ - Farmacologia e Psicobiologia.

8. Envolvimento de opióides endógenos do sistema nervoso central na hipotalgesia induzida pela administração de celecoxibe em ratos

Neste trabalho, apresentado por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), os autores avaliaram o mecanismo de ação no sistema nervoso central do celecoxibe, droga considerada ser inibidora seletiva da enzima ciclooxigenase(COX)-2. O celecoxibe foi administrado em ratos por via intracerebroventricular (i.cv.) e a intensidade de hipernocicepção mecânica, induzida pela administração intraplantar (i.pl.) de carragenina, foi avaliada por meio do método de Randall-Selitto. Foi observada analgesia após a injeção i.cv. de celecoxibe, que durou cerca de 1 hora. Além disso, este efeito analgésico foi prevenido pelo tratamento prévio com naltrexona (i.cv.), um congênere sintético da oximorfina, que difere na estrutura pelo fato de o grupo metila no átomo de nitrogênio ser substituído pelo

grupo ciclopropilmetila. É um antagonista opióide puro que atenua ou bloqueia completamente, e reversivelmente, os efeitos subjetivos dos opióides administrados intravenosamente. É indicada como parte do tratamento do alcoolismo e como antagonista no tratamento da dependência de opióides administrados exogenamente.

Uma vez que a analgesia induzida pelo celecoxibe administrado sistemicamente normalmente tem duração de 4 horas, os autores sugerem, a partir dos resultados observados, que pelo menos o período inicial deste efeito seja devido à sua ação no sistema nervoso central.

Trabalho original: *Involvement of opioids in the hypoalgesia induced centrally by celecoxib in rats* - Poster 07.027

Autores e procedência do estudo: Rezende, R. M.1; Francischi, J. N.2 - 1UFMG - Fisiologia e Farmacologia; 2UFMG – Farmacologia.

9. Infiximab: uma nova alternativa terapêutica para o controle da dor orofacial?

O papel das citocinas na dor orofacial tem sido foco de vários estudos nesta última década. Inclusive, estudos demonstraram que o anticorpo anti-Fator de Necrose Tumoral(TNF)-alfa murino (carneiro) é eficaz em inibir a nocicepção induzida no teste da formalina no modelo de dor orofacial. Em trabalho apresentado no Congresso da SBFTE, em Ribeirão Preto - SP, pesquisadores do Rio Grande do Sul, utilizando o teste nociceptivo da formalina administrada localmente no lábio superior (Clavelou et al., 1989), avaliaram o efeito de uma nova forma de anticorpo anti-TNF-alfa, o anticorpo monoclonal quimérico (murino e humano) chamado infliximab, administrado localmente (no lábio) ou sistemicamente. Tanto a administração local como a sistêmica do infliximab induziu efeitos antinociceptivos comparáveis aos efeitos do anticorpo anti-TNF-alfa murino. A partir disso, os autores sugerem que infliximab pode ser uma boa alternativa terapêutica para o controle da dor orofacial refratária a outras drogas.

Referência citada: Clavelou P, Pajot J, Dallel R, Raboisson P. *Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat*. Neurosci Lett. 1989 Sep 11;103(3): 349-53.

Trabalho original: Efeito do infliximab no modelo de nocicepção orofacial induzida pela formalina em ratos – Poster 07.030

Autores e procedência do estudo: Pereira, P. J. S.1; Dornelles, F. N.2; Calixto, J. B.3; Santos, D. S.1; Morrone, F. B.1; Campos, M. M.4 - 1PUC - RS - Farmácia; 2PUC - RS - Biotecnologia; 3UFSC - Farmacologia; 4PUC - RS - Cirurgia – Odontologia.

10. Ativação da via de sinalização PI3KGAMMA/AKT faz parte do mecanismo molecular envolvido no efeito analgésico periférico da morfina

Utilizando uma variedade de ferramentas como experimentos comportamentais, animais nocaute, experimentos *in vitro*, imunofluorescência e microscopia confocal, o estudo realizado pelo pós-graduando do laboratório de Dor e Hiperálgia do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP Cunha T. M., mostra a participação do sistema PI3KGAMMA/AKT no efeito analgésico periférico da morfina e do agonista de receptores mu opióides DAMGO. A hipótese é que esta via de sinalização pode ativar o sistema de mensageiros intracelulares de ativação do óxido nítrico (NO/GMPc/PKG/K+ATP). A ativação deste sistema culminaria na abertura de canais de potássio retificadores de influxo (K+ir) e sensíveis ao ATP (K+ATP), tendo como principal consequência o restabelecimento do limiar de ativação dos nociceptores, “revertendo”, portanto, a sensibilização que acompanha a inflamação.

Trabalho original: *The Molecular Mechanism Of Peripheral Antinociceptive Action Of Morphine: Activation Of PI3KGAMMA/AKT signaling pathway* – Poster 07.031

Autores e procedência do estudo: Cunha, T. M.1; Lotufo, C. M. da C.1; Funez, M. I.1; Domingues, A. C.1; Verri Jr., W. A.1; Teixeira, M. M.2; Hothersall, J. S.1; Cunha, F. de Q.1; Ferreira, S. H.1 - 1FMRP - USP - Farmacologia; 2UFMG – Farmacologia.

11. O efeito antinociceptivo do ácido zoledrônico envolve a participação do óxido nítrico (NO) e canais de potássio ATP-sensíveis (K⁺ATP)

Considerando-se a complexidade do processo doloroso e as reações adversas promovidas por quimioterápicos disponíveis comercialmente, o trabalho apresentado por Braga e cols. avaliou o efeito antinociceptivo da droga Zometa® (ZM) em modelo experimental de contorções abdominais e incapacitação articular, induzidas por zymozan, além de sua ação sobre a migração celular. Em ambos os modelos estudados, o ZM induziu antinocicepção. Para avaliar a participação do óxido nítrico (NO) neste efeito, foi utilizado o inibidor da síntese de NO L-NAME, sendo a participação de canais de potássio ATP-sensíveis (K⁺ATP) avaliada pelo pré-tratamento com glibenclamida, bloqueador da abertura destes canais. Ambas as drogas inibiram o efeito do ZM, sugerindo um mecanismo de ação antinociceptivo dependente de NO e K⁺ATP. Entretanto, com relação à migração celular para a cavidade articular, o ZM não foi eficaz. Os dados indicam a possibilidade de uso deste quimioterápico para alívio da dor, porém sem ação sobre o processo inflamatório.

Trabalho original: Participação do óxido nítrico (NO) e canais de potássio ATP-dependentes (KATP) no efeito antinociceptivo do ácido zoledrônico (Zometa®) em modelos experimentais - Poster 07.042

Autores e procedência do estudo: Braga, A. F. F.1; Araujo, A. L.1; Ribeiro, R. A.1; Cunha, F. de Q.2; Vale, M. L.1 - 1UFC - Fisiologia e Farmacologia; 2FMRP - USP – Farmacologia.

12. Laserterapia induz analgesia em tecidos íntegros – uso prévio pode diminuir dor pós-operatória

O uso da terapia com laser para auxiliar no alívio da inflamação tem sido preconizado principalmente devido à sua propriedade de acelerar o processo de reparo dos tecidos lesados e promover analgesia. Entre os mecanismos envolvidos nesta ação analgésica estão o bloqueio da síntese de eicosanóides por inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), a liberação de beta-endorfinas e encefalinas e a alteração no potencial de membrana dos neurônios sensoriais, evitando a despolarização. Em trabalho apresentado no 7º Congresso Brasileiro de Dor da SBED, o efeito analgésico do uso do laser em tecidos íntegros de camundongos foi avaliado. Os grupos de animais foram tratados com irradiação com laser infravermelho, irradiação com laser vermelho ou simulação com laser desligado (grupo-controle). Após a aplicação do laser, foi administrada, no mesmo local, formalina, sendo avaliado em seguida o tempo que cada camundongo permaneceu com a pata elevada. Diferenças significativas foram observadas, em todos os períodos de tempo avaliados, entre o grupo-controle e o grupo tratado com laser infravermelho, e entre o grupo-controle e o grupo tratado com o laser vermelho. A avaliação dos períodos parciais (a cada 5 minutos) mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos-controle e os grupos laser até os 20 minutos, tempo no qual ocorre o segundo pico de dor induzida pela formalina. Em conclusão, a terapia laser parece apresentar ação analgésica em tecidos íntegros, sendo, entretanto, mais eficaz nos períodos iniciais de indução dolorosa. Ainda, os melhores resultados foram obtidos pela aplicação do laser de comprimento de onda vermelho.

Trabalho original: Analgesia de tecidos íntegros com terapia laser - Trabalho 65-1

Autores e procedência do estudo: Daniel Humberto Pozza (GHC), Marília Gerhardt de Oliveira (PUCRS), Nelson Ribeiro Neto (CEBEO), João Batista de Macêdo Sobrinho (CEBEO), Antônio Luiz Barbosa Pinheiro (UFBA).

13. Caracterização de uma subpopulação de neurônios do gânglio da raiz dorsal e sua função na transmissão da dor

A identificação prévia, no laboratório onde os autores do presente trabalho atuam, dos neurônios-P (NP), subpopulação de neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD), os quais

seriam “neurônios nociceptores musculares”, permitiu a identificação de rotas periféricas neuronais, auxiliando a compreensão da dor muscular *in situ*. Foram utilizados marcadores citoquímicos (expressão de substância P [SP] e da proteína FLG) e o marcador neuronal fluorescente Dil, que mostraram que cerca de 6% dos neurônios do GRD são do tipo NP. Essa porcentagem foi observada tanto *in situ* quanto *in vitro*. Também foram observadas as modificações (que corresponderiam à plasticidade dos nociceptores musculares) nessas fibras após a injeção de estímulos dolorosos nos músculos – injeção intramuscular de BQ ou de Adjuvante Completo de Freund (CFA) -, avaliadas por meio da expressão *in situ* no GRD do p-p38 e do fator de transcrição ATF 3. Foi verificado aumento na expressão de p-p38 após a administração de BQ e, após a injeção de CFA, aumento da imunorreatividade para ATF 3. As culturas de GRD mostraram que os NP expressam níveis elevados tanto de p-p38 quanto de ATF 3 após um estímulo inflamatório no músculo. Além disso, estes resultados mostram que ocorrem alterações na expressão de algumas proteínas no GRD em resposta a estímulos nocivos nos músculos, do mesmo modo que em relação a outros tipos de estímulos dolorosos. Ainda, permitem também que conheçamos melhor a função dos NP como nociceptores e o papel dos neurônios do GRD na plasticidade induzida como resposta à dor.

Trabalho original: Caracterização de uma subpopulação dos neurônios sensoriais primários do ganglio da raiz dorsal e sua função na transmissão da dor - Trabalho 152-1

Autores e procedência do estudo: Marta Hamity, (Instituto M. y M. Ferreyra), Héctor López, (Instituto M. y M Ferreyra).

14. Pacientes fibromiálgicos com sintomas semelhantes a dores neuropáticas apresentam melhora durante tratamento com anticonvulsivante – doses menores diminuem o risco de efeitos indesejados e a possibilidade de abandono do tratamento

Os sintomas mais comumente associados à fibromialgia (FM) são dor generalizada, fadiga, sono não-restaurador e sensação de inchaço em partes moles. Além disso, os pacientes costumam apresentar alterações na percepção da dor, relatando a presença de alodinia (“dor causada por estímulos que antes não causavam dor”), queimação, parestesias e/ou choques, sintomas estes comuns em casos de dores de origem neuropática (aquelas causadas por lesão ou disfunção do sistema nervoso central e/ou periférico). Segundo diversos estudos sobre os mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia, um conjunto de fatores leva a essa amplificação da dor, embora se acredite que a sensibilização central provocada por uma disfunção neuroendócrina seja um dos maiores responsáveis pelos sintomas. Assim, como o tratamento de dores neuropáticas muitas vezes é realizado com medicamentos de ação central, como anticonvulsivantes, por exemplo, pacientes fibromiálgicos com sintomas semelhantes foram tratados com gabapentina. Foi utilizada a dose de 300mg/dia, a qual foi aumentada a cada 15 dias, atingindo-se a dose máxima de 900mg/dia, e a intensidade da dor e a qualidade do sono foram analisadas. Dos 30 pacientes observados no estudo, 29 apresentaram melhora no sono e diminuição da dor - 27 relataram 80% do alívio da dor e 3 referiram melhora inferior a 50% em 72 dias de tratamento. Nenhum deles referiu efeitos adversos. É importante dizer que os pacientes escolhidos também não apresentavam depressão, o que foi levado em consideração na análise dos resultados obtidos. Assim, as seguintes conclusões foram tiradas pelos autores: a) a gabapentina apresenta resultados satisfatórios em pacientes fibromiálgicos na ausência de depressão; b) doses menores de gabapentina podem ser usadas para o tratamento da dor, reduzindo a chance de incidência de efeitos colaterais e possível abandono do tratamento. Além disso, ela parece auxiliar a melhorar a qualidade do sono em pacientes com fibromialgia. Finalmente, a estabilidade dos resultados por longo período (4 anos) mostrou que essa pode ser uma boa opção para tratamento de pacientes com FM que apresentam esses sintomas semelhantes a dores neuropáticas.

Trabalho original: Anticonvulsivante no tratamento da fibromialgia (FM): uma nova opção terapêutica - Trabalho 164-1

Autores e procedência do estudo: Maria Teresa Rolim Jalbut Jacob (Centro de Terapia da Dor), Luiz Gonzaga Jacob (Centro de Terapia da Dor), Beatriz Jalbut Jacob (Acadêmica da Faculdade de Medicina de Jundiaí).

15. Novo protocolo utilizado no método de indução de dor crônica inflamatória por injeção de carragenina no músculo gastrocnêmio mostra diferenças na resposta dependente da idade dos animais

A administração direta de carragenina (3mg/kg) no músculo gastrocnêmio em ratos é um modelo experimental de nocicepção inflamatória crônica bem estabelecido. Entretanto, era apenas aplicado em animais adultos, e o desenho experimental utilizado não permitia detectar se a reação observada era proveniente do método utilizado para medida da nocicepção (aplicação dos filamentos de von Frey) ou devido à ação direta da carragenina. Um novo protocolo desenvolvido por um grupo de pesquisadores do Instituto Ferreira (em Córdoba, Espanha) estabeleceu novos parâmetros para o modelo original, e pôde distinguir o efeito da dose em relação à idade e à duração dessa inflamação crônica. Foi verificado que, para animais com 20 dias de idade, a dose reduzida de carragenina (2mg/kg) foi capaz de induzir hiperalgesia mecânica que persistiu de 72 horas a 1 semana. Já nos animais com 15 dias de idade, essa mesma dose de carragenina produziu efeito com duração de apenas 12 a 24 horas após a administração. Esses dados mostram que existe influência tanto da dose utilizada quanto da idade dos animais na resposta observada pelos experimentadores, e que tais informações devem ser consideradas no momento da avaliação dos resultados obtidos.

Trabalho original: Desenvolvimento de um teste de dor crônica inflamatória muscular produzido por carragenina para ratos de diferentes idades - Trabalho 192-1

Autores e procedência do estudo: Federico Scabuzzo (Instituto Ferreyra – UNC), Marta Verónica Hamity (Instituto Ferreyra), Héctor Salvador López (Instituto Ferreyra).

16. Seria o alívio da dor eficientemente conseguido pelo tratamento farmacológico em hospitais? E quanto à ocorrência de efeitos adversos induzidos pelos medicamentos, seriam estes observados atentamente pelos profissionais?

Um estudo com 43 pacientes de ambos os sexos em primeira consulta na Liga de Dor do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foi realizado para determinar os efeitos adversos experienciados por estes durante o tratamento farmacológico. Os dados mostraram que a maioria dos pacientes em tratamento medicamentoso para o controle da dor apresentava prejuízo nas atividades diárias devido à sua condição. Além disso, o tratamento induzia vários efeitos adversos que não eram tratados e variavam de acordo com o medicamento utilizado. Ainda, foi verificado que o tratamento dos pacientes que sofriam dores mais intensas era significativamente menos adequado do que o utilizado pelos pacientes com dores menos intensas. Assim, os autores concluíram que, embora os pacientes tenham sido medicados para terem alívio da dor, pouca melhora foi observada, sendo freqüente a ocorrência de efeitos adversos relacionados à terapêutica, os quais não foram tratados.

Trabalho original: Será que conseguimos controlar os efeitos adversos do tratamento farmacológico da dor? - Trabalho 347-4

Autores e procedência do estudo: Aretuzza de Fátima Dias (Escola de Enfermagem USP; Liga de Dor –Centros Acadêmicos XXXI de Outubro-EEUSP e Oswaldo Cruz-FMUSP), Karine Azevedo São Leão Ferreira (Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; Centro Multidisciplinar de Dor do HCFMUSP; FAPESP), Débora Silva de Mello (Escola de Enfermagem USP; Liga de Dor -Centros Acadêmicos XXXI de Outubro-EEUSP e Oswaldo Cruz-FMUSP),

Manoel Jacobsen Teixeira (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Centro Multidisciplinar de Dor HCFMUSP).

17. Diferenças na sinalização das MAP quinases na glia espinal contribuem distintamente para a instalação e manutenção das dores neuropáticas

As dores neuropáticas, por definição, são associadas a danos no sistema nervoso. Mais ainda, devido ao limitado conhecimento acerca dos mecanismos de indução e manutenção desses tipos de dores, seu tratamento é considerado um verdadeiro desafio. Experimentalmente, os modelos utilizados para seu estudo geralmente são realizados às expensas de lesões neuronais, como, por exemplo, os modelos de secção total ou parcial de nervos periféricos. Entretanto, embora apenas nervos aferentes sejam lesionados, alterações na medula espinal são observadas após injúrias. Em palestra apresentada no Congresso *Neuron Glia Biology - Glial Cells in Health and Disease*, o pesquisador Ru-Rong Ji, do Centro de Pesquisa de Dor da Escola Médica de Harvard, focalizou as alterações nas células da glia espinal induzidas por lesões neuronais periféricas, mais especificamente da micróglia e dos astrócitos. Embora as últimas sejam ativadas mais tardiamente que as primeiras, ambos os tipos celulares apresentaram alterações após injúria periférica. As vias de sinalização envolvendo as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP quinases) p38, JNK e ERK parecem participar dessa ativação de células gliais, já que inibidores dessas vias aliviaram as dores neuropáticas experimentais. Além disso, parece haver diferenças tanto no tempo quanto no tipo celular e no tipo de MAP quinase ativada pela lesão, indicando que estas podem participar diferentemente do processo de indução (p38 na micróglia espinal, contribuindo para o desenvolvimento da dor neuropática), manutenção (JNK nos astrócitos espinais) ou ambos (ERK, primeiramente ativada na micróglia espinal e tardiamente nos astrócitos). Os mecanismos que levam à essa diferença na ativação dessas proteínas também foram abordados pelo palestrante, que concluiu que as vias de sinalização espinal envolvendo as MAP quinases são importantes para as dores neuropáticas, constituindo alvos promissores para seu tratamento.

Título da palestra: *Distinct activation of MAP Kinases in spinal microglia and astrocytes for the induction and maintenance of neuropathic pain* - Palestra 9.1

Palestrante: Ru-Rong Ji - *Pain Research Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.*

18. Ativação da cascata do complemento na micróglia espinal contribui para a dor neuropática

A palestra apresentada pelo pesquisador Clifford Woolf, do Hospital Geral de Massachusetts e da Escola Médica de Harvard, foi baseada nos dados obtidos em seu laboratório nos quais foram observadas mudanças marcantes na expressão genética no corno dorsal da medula espinal em resposta a injúrias a nervos periféricos. Embora fossem utilizados três tipos diferentes de modelos experimentais de neuropatia (manipulação do nervo, injúria por constrição crônica e ligadura de nervo espinal), apenas 54 genes dos 626 tipos normalmente alterados pelos modelos experimentais se mostraram alterados nos três modelos durante o tempo estudado (6 semanas). Mais ainda, a maioria destes genes é pertencente ao sistema imune, incluindo os complementos C1q, C3 e C4, os quais se mostraram mais alterados, exclusivamente, na micróglia. O receptor C5a, assim como seu ligante (C5), também se mostrou aumentado na micróglia após injúria do nervo periférico. O uso de animais nocaute e de antagonistas para receptores de fatores do complemento mostrou que esses componentes, principalmente o C5a microglial, são importantes para a dor neuropática.

Título da palestra: *The complement cascade in spinal cord microglia contributes to neuropathic pain* - Palestra 9.2

Palestrante: Clifford J. Woolf - *Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.*

19. Trabalho mostra a localização da proteína SDF-1 e seu receptor CXCR4 no gânglio da raiz dorsal após lesão do nervo periférico

No trabalho apresentado por Petr Dubow e colegas da República Checa foi avaliada, por método de imunohistoquímica, a localização do fator derivado do estroma celular (SDF-1) e do receptor para quimiocinas CXCR4 (cuja ativação está envolvida na sinalização da SDF-1) em modelos animais de neuropatia induzida pela ligadura dos nervos espinais L-4 e L-5 e ligadura do nervo ciático. Foram detectadas diferenças temporais na expressão do SDF-1 e do receptor CXCR4 que estariam associadas às diferenças entre os modelos experimentais. Ainda, foi observada diminuição da expressão de CXCR4 na superfície células, mas aumento intracelular, provavelmente pela ação do próprio SDF-1, o que seria dependente das alterações induzidas pela lesão neuronal.

Trabalho original: *An immunohistochemical localization of SDF-1 and its receptor CXCR4 in dorsal root ganglia associated and non-associated to damaged nerve* - Poster C34

Autores e procedência do estudo: Petr Dubow, Ilona Klusakova, Ivana Svizenska, Radim Jancaiek - *Department of Anatomy, Div. Neuroanatomy, Medical Faculty Masaryk University Brno, Czech Republic.*

20. A ativação da micróglia, mas não de astrócitos, está envolvida na alodinia mecânica associada às neuropatias espinais – esta ativação foi reduzida significativamente pelo tratamento com gabapentina

Evidências têm indicado o papel da ativação da micróglia espinal e de astrócitos no desenvolvimento e manutenção de estágios de dor neuropática. Em estudo apresentado por pesquisadores da Inglaterra foram investigadas a distribuição e a ativação da micróglia espinal e de astrócitos em dois modelos experimentais de neuropatia em ratos. Um dos modelos foi o de neuropatia induzida por desordem metabólica – no caso a diabetes mellitus – e, o outro, pela utilização do agente quimioterápico vincristina. A administração oral de gabapentina reduziu significativamente a alodinia mecânica observada em ambos os modelos. Também foi observada atenuação da ativação da micróglia, a qual foi correlacionada com a redução da alodinia após o tratamento com gabapentina. Contudo, não foi observada ativação de astrócitos nestes modelos. Os resultados sugerem uma correlação entre o efeito anti-alodínico da gabapentina e a redução da ativação microglial, indicando que estas células gliais apresentam importante papel nos mecanismos espinais de dor neuropática. No entanto, a ativação dos astrócitos nestes modelos parece não ser necessária para o desenvolvimento da alodinia mecânica.

Trabalho original: *Microglia activation correlates with mechanical allodynia and is reduced by Gabapentin in two clinically relevant models of neuropathic pain* - Poster C68

Autores e procedência do estudo: Rachel Wodarski, John Grist, Fabien Marchand, Marzia – *Malcangio Neurorestoration Group, Wolfson Centre for Age Related Diseases, King's College London, Guy's Campus, London, SE1 1UL, UK.*