

1. O papel do receptor NMDA na nocicepção induzida por carragenina no modelo de artrite da articulação temporomandibular em ratos

Pesquisadores da Universidade Federal do Ceará estudaram o papel dos receptores NMDA na hiperalgesia orofacial da inflamação da articulação temporomandibular (ATM). Ratos Wistar receberam injeção de carragenina (Cg) intrarticular na ATM esquerda e foi avaliada a intensidade de hipernocicepção mecânica por meio de von Frey eletrônico. O antagonista dos receptores NMDA, MK-801, foi administrado por via intraperitoneal 30min antes da Cg. Cloreto de magnésio (MgCl₂, v.o.) foi administrado durante 3, 5 ou 7 dias antes da Cg em grupos diferentes de ratos. Os três grupos continuaram recebendo MgCl₂ por até 7 dias depois da injeção de Cg. O pré-tratamento com o MK-801 inibiu a hipernocicepção e aumentou o limiar nociceptivo em 83% no pico de hipernocicepção (6ª hora) quando comparado ao grupo controle. O efeito antinociceptivo do MK-801 se prolongou até 120 horas após uma única administração. O tratamento com MgCl₂ (3 dias) aumentou de modo significativo o limiar nociceptivo em 31% na 6ª hora, quando comparado com o grupo controle. Observou-se também um aumento no limiar nociceptivo em 56% na 6ª hora dos grupos MgCl₂, quando comparados ao controle. Com esse estudo os autores sugerem que receptores NMDA são importantes na fase aguda da hipernocicepção na inflamação da ATM, bem como na hiperalgesia sustentada, que ocorre até sete dias após a injeção única de Cg. Além disso, embora tenham apresentado resultados preliminares, eles sugerem que a suplementação com cloreto de magnésio tem efeito analgésico e oferece uma forma alternativa de se evitar a dor inflamatória na disfunção temporomandibular.

Autoria do trabalho original: André Luiz Cunha Cavalcante; Mariana Lima Vale; Rafaelly Maria Pinheiro Siqueira; Joana Claudia Bezerra de Araujo. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

2. Envolvimento da via da hemeoxigenase-1 (HO-1) no efeito analgésico de um inibidor seletivo da ciclooxigenase (COX-2)

O trabalho apresentado por pesquisadores das Universidades Federal do Ceará e Estadual do Vale do Acaraú, Ceará, teve como objetivo investigar o efeito de moduladores da via da Hemeoxigenase-1 (HO-1), hemina, DMDC e Zinco-protoporfirina IX - ZnPP-IX (inibidor seletivo da HO-1) sobre o efeito antinociceptivo do etoricoxibe (inibidor seletivo COX-2) no modelo de contorção induzida por ácido acético. Camundongos Swiss machos foram pré-tratados com etoricoxibe (inibidor seletivo da COX-2; 0,1, 1 ou 10mg/Kg; i.p) ou com moduladores da via Hemeoxigenase-1/Biliverdina/Monóxido de Carbono (HO-1/BVD/CO), a saber: hemina (0,3, 1, ou 3mg/Kg; s.c), DMDC (0,00025, 0,025 ou 2,5µMol/Kg; s.c) ou ZnPP-IX (1, 3 ou 9mg/Kg; s.c). Os animais pré-tratados com etoricoxibe ou com os moduladores da via HO-1/BVD/CO receberam após 30 ou 60min a administração i.p de ácido acético, seguido da quantificação do número de contorções abdominais. Realizou-se, ainda, no mesmo modelo, a coadministração de doses ineficazes de etoricoxibe com hemina ou DMDC e de uma dose efetiva de etoricoxibe com ZnPP-IX. Após 4 h da injeção de ácido acético, a bilirrubina (produto da conversão de BVD pela enzima BVD redutase) foi, então, dosada no lavado peritoneal. Os autores demonstraram que a hemina ou DMDC reduziram o número de contorções abdominais, enquanto que o ZnPP-IX potencializou o efeito do ácido acético e aumentou o número de contorções. A coadministração de etoricoxibe com hemina ou DMDC reduziu o número de contorções. Já na coadministração de etoricoxibe com ZnPP-IX, observou-se que o ZnPP-IX reduziu o efeito analgésico do etoricoxibe. Os pesquisadores concluíram que a via da HO-1/BVD/CO é ativada nos modelos de contorção por ácido acético

e o efeito analgésico do etoricoxibe parece depender da participação da via da HO-1/BVD/CO.

Autoria do trabalho original: Jordana Alverne de Aguiar; Lívia Cunha Rios; Sarah Patrício Andrade; Mirna Marques Bezerra. Universidade Federal do Ceará, Sobral, CE, Brasil; Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, CE, Brasil.

3. Participação de adrenoceptores β_1 na dor da articulação temporomandibular

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são condições dolorosas comumente associadas à inflamação e frequentemente controladas pelo uso de drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) ainda que muitos pacientes apresentem intolerância ao tratamento prolongado ou não respondam aos seus efeitos. Sabe-se que a dor inflamatória possui um componente simpático que pode predominar em casos com menor sensibilidade aos AINEs. Dessa forma, os autores do presente trabalho tiveram como objetivo avaliar a presença do RNAm de adrenoceptores AR- β_1 no gânglio trigeminal, a participação desses receptores na nocicepção da ATM (articulação temporomandibular) e os possíveis mecanismos envolvidos nesse processo. Para a avaliação da participação dos receptores AR- β_1 na nocicepção da ATM foram utilizados salina, formalina 1,5% (agente nociceptivo) e um agonista de AR- β_1 (dobutamina), que foi coadministrado com o antagonista seletivo de AR- β_1 , atenolol (6 μ g) ou com o antiinflamatório dexametasona (5 μ g) na ATM. O comportamento nociceptivo foi quantificado durante 45 minutos e utilizado como medida quantitativa de dor. Para quantificação do RNAm de AR- β_1 , 1 hora após a injeção de carragenina ou salina nas duas ATMs, os gânglios trigeminiais foram dissecados, foi realizada a extração do RNAm e a expressão foi avaliada através de PCR em tempo real. O comportamento nociceptivo provocado pela administração da dobutamina na ATM de ratos foi similar à resposta nociceptiva provocada pela formalina. A coadministração de atenolol ou de dexametasona reduziu o comportamento nociceptivo induzido pela dobutamina. Além disso, os dados demonstraram a presença de RNAm do AR- β_1 no gânglio trigeminal, sugerindo a presença desses receptores na região da ATM. Estes resultados sugerem que os receptores AR- β_1 participam da dor na ATM através da ação de catecolaminas sobre esses receptores, localizados em neurônios aferentes primários, e por meio de um mecanismo indireto, mediado pela liberação de mediadores inflamatórios induzida pela ação de catecolaminas sobre AR- β_1 presentes em células inflamatórias. Desta forma, os β -bloqueadores seletivos para AR- β_1 podem ser considerados uma alternativa interessante para o tratamento de pacientes com dor da ATM que não toleram ou respondem bem ao tratamento com AINEs.

Autoria do trabalho original: Tambeli CH; Fávoro-Moreira NC; Melo VS; Furini R; Okoti LW. FOP-UNICAMP e Universidade do Estado do Amazonas.

4. Antidepressivo aumenta duração de efeito da eletroacupuntura

A eletroacupuntura (EA) é frequentemente indicada para alívio da dor de diversas origens. Quando a dor atinge a cronicidade, seu tratamento e alívio se tornam bastante difíceis. Antidepressivos, principalmente os tricíclicos (TCA), gabapentina, pregabalina, cetamina e outros são extensamente utilizados para o alívio da dor crônica. Fais RS e colaboradores investigaram se a analgesia desencadeada pela EA é complementar à provocada pelos TCA em modelo de dor evocada por incisão cirúrgica em ratos (160 gramas; n = 6 por grupo). A administração do TCA amitriptilina i.p. (AMT; 0,8 mg/kg; um inibidor não-seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina) foi feita previamente à incisão cirúrgica feita na pata traseira direita. Após leve anestesia com isoflurano inalatório (0,5%), os animais foram submetidos durante 20 minutos à eletroacupuntura com frequência de 100Hz aplicada bilateralmente nos pontos de acupuntura Zusanli (ST36) e Sanyinjiao, 60 minutos depois da administração de AMT. A avaliação da nocicepção mecânica foi feita no von Frey eletrônico, que demonstrou que a incisão cirúrgica reduziu significativamente o limiar mecânico na pata

ipsilateral, redução que foi parcialmente inibida nos animais submetidos à EA. Ainda, nos animais que receberam pré-tratamento com AMT o efeito antinociceptivo da EA de alta frequência foi prolongado.

Autoria do trabalho original: Rafael Sobrano Fais; Gláucia Melo Reis; Ana Carolina Rossaneis; Wiliam Alves Prado. USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

5. Envolvimento do núcleo submédio talâmico na nocicepção induzida pela estimulação elétrica do córtex retrosplênio

A estimulação elétrica (ES) do córtex cerebral é uma técnica utilizada para o manejo da dor intratável em muitos pacientes. No entanto, o mecanismo preciso envolvido na modulação da dor pelo córtex cerebral permanece desconhecido. Anteriormente mostrou-se que a ES do córtex retrosplênial (RSC) produz antinocicepção em ratos sem alterações no desempenho motor dos animais. Este efeito depende em parte da ativação de vias inibitórias descendentes sem modulação serotoninérgica ou muscarínica no núcleo anterior pretectal (APtN). O objetivo do estudo foi examinar se o núcleo submédio talâmico está ou não envolvido na modulação da estimulação elétrica na antinocicepção induzida a partir do córtex retrosplênial. Para isto, foram utilizados ratos Wistar que sofreram implantação crônica de um eletrodo unipolar no RSC, uma cânula guia no SM ipsilateral e o teste de retirada de cauda. Os resultados sugerem que um efeito antinociceptivo produzido pela estimulação elétrica a partir da RSC, além de um possível envolvimento de μ -opioides na APtN, dependem da ativação de uma via inibitória descendente que utiliza o Sm com modulação μ -opióide.

Autoria do trabalho original: Gláucia Melo Reis; Ana Carolina Rossaneis; Rafael Sobrano Fais; Wiliam Alves Prado. USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

IUPHAR – World Pharma 2010

6. Novo modelo experimental para avaliar a ativação de receptores TRPV1

Marianthi Papakosta e outros pesquisadores da *Pfizer Ltd* (Kent, UK), do *King's College* (Londres, UK) e da *Nanion Technologies* (Munique, Alemanha) (*Innovative approaches for screening TRPV1 antagonists using noxious heat as a stimulus for opening the channel*) desenvolveram interessante e robusto teste para avaliar a ativação de receptores TRPV1 pelo calor, como forma de identificar antagonistas de canais que não causam hipertermia. Receptores TRPV1 são ligados a canais iônicos que respondem a estímulos que excitam fibras C e A δ . Redução da atividade desses receptores pode reduzir a dor inflamatória (Caterina et al, *Nature* 1997; 389:816-824) mas tal benefício pode ser acompanhado de aumento da temperatura corporal, como demonstrado com o composto AMG517 (Wong e Gavva, *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 267-277). O método descrito permite identificar compostos com menor risco de produzir elevação da temperatura corporal.

7. Neuropatia química e Neurotropina

Oxaliplatino, usado no tratamento do câncer colorretal, pode causar neuropatia periférica aguda e neuropatia crônica. Neurotropina, da família dos fatores neurotróficos, tem sido eventualmente utilizada no tratamento de dores crônicas. O uso repetido de neurotropina reverte a neuropatia induzida pelo paclitaxel sem afetar a atividade antineoplásica desta droga em ratos (Kawashiri et al, *Eur J Cancer* 2009; 45: 154-163). Nobuaki Egashira e outros pesquisadores do Hospital Universitário Kyushu, Fukuoka, Japão, provocaram hiperalgesia aguda ao frio e alodinia mecânica induzidas por oxaliplatino (4 mg/kg, i.p., duas vezes por semana) em ratos. A administração repetida de neurotropina aliviou a alodinia mecânica, mas não a hiperalgesia ao frio (*Neurotrophin relieves the oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by inhibiting neurodegeneration*). A degeneração axonal em nervo

ciático de rato, mas não a injúria celular provocada pelo oxaliplatino em gânglios da raiz dorsal de ratos, também foi inibida por neurotropina. Os autores concluem que a administração repetida de neurotropina alivia a alodinia mecânica por inibir a degeneração axonal provocada pelo antineoplásico e pode ser útil no tratamento desse tipo de neuropatia.

8. O receptor CB2 e a ativação da via NO-cGMP-PKG periférica

Hervera e outros pesquisadores da Universidade Autônoma de Barcelona, Espanha, demonstraram que a dor neuropática induzida por constrição crônica do nervo ciático em camundongos foi atenuada e o efeito antinociceptivo do JWH-015 (agonista de receptor CB2) foi intensificado pela injeção intraplantar de NANT (inibidor da NO-sintase tipo 1), ODQ (inibidor da guanilatociclase) e Rp-8-pCPT-cGMPs (inibidor da PKG) (*The role of nitric oxide in the local antinociceptive effects and expression of cannabinoid-2 receptors during neuropathic pain in mice n-methyl-d-aspartate channel blocking properties of dual reuptake inhibitors*). A expressão basal de receptores CB2 em gânglios da raiz dorsal e medula espinal foi semelhantes em animais selvagens e NOS1-KO antes da injúria ao nervo. Após a injúria, a expressão de receptores CB2 aumentou em gânglios da raiz dorsal de animais selvagens, mas não em animais NOS1-KO. Os resultados indicam que inativação da via NO-cGMP-PKG periférica iniciada pela NOS-1 melhora o efeito antinociceptivo da ativação de receptores CB2 periféricos. Além disso, o receptor CB2 e o ON sintetizado pela NOS-1 parecem estar implicados na ativação da transcrição de gene CB2 que ocorre durante quadro de dor neuropática.

9. D-aminoácido-oxidase e dor crônica

Yong Xiang Wang e colaboradores da *Shanghai Jiao Tong University School of Pharmacy*, Shanghai, PR China, avaliaram o papel da D-aminoácido-oxidase (DAO) na dor crônica em camundongos (*Discovery and characteristics of inducible spinal d-amino acid oxidase as a novel target for the treatment of chronic pain*). A DAO é enzima encontrada em fígado, rim e sistema nervoso central que catalisa reação de deaminação de aminoácidos. Foi observado que a hiperalgesia induzida por formalina foi 60% menos intensa em camundongos ddY/DAO^{-/-} do que em camundongos ddY/DAO^{+/+}. Injeção sistêmica de inibidores da DAO bloqueou hiperalgesia por formalina ou ligadura de nervo, mas não alterou a resposta dos animais em modelos de dor aguda. A ligadura de nervo espinal e o desafio periférico com formalina aumentaram a expressão de gene espinal da DAO. Os resultados apontam para a DAO espinal como novo alvo no tratamento de dores crônicas.

10. Neuroplasticidade patológica e receptores NMDA

A regulação da função de receptores espinais do tipo NMDA (NMDA-R) é um dos principais mecanismos envolvidos na hipersensibilidade à dor. Em sinapses glutamatérgicas os NMDA-R são sensibilizados pela família Src de tirosinases que, por sua vez, são contrapostas pela ação de tirosinafosfatases, inclusive STEP. A própria kinase Src, que se encontra ancorada no NMDA-R pela proteína ND2, atua como ponto de convergências de múltiplas cascatas sinalizadoras que sensibilizam a atividade de NMDA-R. Mike Salter, da Universidade de Toronto, Ontario, Canadá (*NMDA receptors and chronic pain hypersensitivity*) demonstrou que o peptídeo Src40-49Tat inibe a ancoragem da Src ao complexo NMDA-R e que sua administração espinal ou sistêmica suprime o comportamento nociceptivo em modelos de dor inflamatória ou neuropática. O mesmo peptídeo, no entanto, não teve efeito nos limiares sensoriais basais, nas respostas nociceptivas agudas ou em camundongos nocaute para Src. Como maior conclusão deste estudo fica a observação de que a perda da sensibilização de NMDA-R mediada por Src suprime neuroplasticidade patológica sem as consequências deletérias do bloqueio direto do NMDA-R.