

Arquivo de edições: **Dezembro de 2014 - Ano 15 - Número 173**

Resumos apresentados no 15th World Congress of Pain, no período de 06 a 11/10/2014, em Buenos Aires, Argentina

1. Canais de potássio dependentes de ATP como alvo para melhorar a resistência a opioides na neuropatia diabética

O objetivo do estudo foi investigar o efeito da morfina em associação com diazóxido – fármaco cujo mecanismo de ação envolve a abertura de canais de potássio dependentes de ATP – ou isoladamente – controle – na alodinia mecânica e hiperalgesia química em ratos com diabetes *mellitus* induzida por estreptozotocina. O limiar mecânico dos animais foi mensurado por meio de Anestesiômetro (von Frey eletrônico) e foi utilizado o teste de formalina como estímulo nociceptivo químico. Foi observado que a morfina não é capaz de alterar o limiar mecânico em animais com diabetes, porém nos grupos que receberam a associação de morfina mais diazóxido houve redução de 50%, sugerindo efeito antinociceptivo. Para o teste de formalina a associação de morfina com baixa dose de diazóxido mostrou efeito sinérgico em reduzir o comportamento nociceptivo nos animais com diabetes. Os autores concluem sugerindo que a via de sinalização envolvida com os canais de potássio dependentes de ATP pode ser um alvo terapêutico para melhorar a resposta periférica a opioides em pacientes diabéticos.

Referência: A. K. Schreiber, R. B. Pinto, M. T. Schaule, J. M. Cunha. *Investigation Of Atp-Dependent Potassium Channels As Potential Targets In Peripheral Opioid Resistance In Diabetic Neuropathy*. Poster number: [PW133]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

2. Ativação da via da Quinurenina na medula espinal como um novo mecanismo de gênese da dor neuropática

O objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que a via de sinalização da Quinurenina (IDO1) e Quinurenina 3-monooxigenase (KMO) contribui para a gênese da dor neuropática e quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos em sua ativação. Para tal foi utilizado modelo de dor neuropática em camundongos e avaliado o limiar nociceptivo mecânico dos animais (filamentos de von Frey). Também foram avaliados: expressão de RNAm e proteínas (PCR e *western blotting*, respectivamente), bem como atividade enzimática por HPLC. Encontrou-se aumento na expressão de RNAm e proteínas para IDO e KMO e atividade para IDO1 nos animais com neuropatia. Além disso, a inibição funcional, genética e farmacológica de ambas atenuou a alodinia mecânica. Associado a isso foi observado aumento na produção de interferon γ (IFN- γ) na medula espinal.

Quando foi realizada a inibição genética ou farmacológica da atividade do IFN- γ houve diminuição da alodinia mecânica durante a neuropatia. A administração intratecal de IFN- γ induziu comportamento nociceptivo e aumento na expressão de IDO1. Por sua vez, em animais deficientes para IFN- γ houve diminuição da atividade de IDO1 e da expressão de RNAm para KMO. Também se investigou o papel do ácido quinolínico como um componente gerado por meio da ativação da via da quinureninas. Sua administração foi capaz de induzir alodinia mecânica em animais selvagens e deficientes para IDO1 ou receptores para IFN. Complementando os dados a resposta nociceptiva foi bloqueada pela administração de antagonistas de receptor NMDA (N-Metil-D-aspartato).

Diante dos resultados os autores sugerem que a via da Quinurenina é necessária para a gênese da dor neuropática, informação que pode ser relevante para melhoria no seu tratamento por meio do desenvolvimento de novos fármacos.

Referência: G. R. Souza, M. D. Miriam D. Fonseca, D. Denis Augusto, H. Henrique Lemos, L. Huang, G. Pacholczyk, M. Brazil, J. Talbot, A. Bolduc, F. Q. Cunha, A. L. Mellor, T. M. Cunha. *Neuroimmune Activation In The Spinal Cord Enhances Kynurenine Pathway And Accounts For The Genesis Of Neuropathic Pain*. Poster number: [PH090]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

3. O possível envolvimento do acoplamento de gânglios da raiz dorsal com a alodinia e a hiperalgesia

A hiperalgesia e alodinia consistem em um distúrbio na sensação da dor, sendo que, a hiperalgesia sinaliza um estado onde um estímulo que causaria uma sensação dolorosa amena passa a causar uma sensação dolorosa mais intensa, e a alodinia se refere a um processo, onde um estímulo não doloroso por algum motivo torna-se doloroso. Esses dois processos estão associados a uma hipersensibilização a nível central, sendo que, ainda não se tem nenhuma conclusão sobre o envolvimento de neurônios periféricos nessas patologias. Como uma tentativa de associar o envolvimento de neurônios periféricos com a alodinia e a hiperalgesia, cientistas usaram camundongos geneticamente modificados, que expressavam em neurônios primários a proteína fundida eGFP-calmodulina (Pirt-GCaMP3), uma proteína fluorescente sensível a íons Ca^{2+} , e um modelo inflamatório para analisar a hipersensibilidade neuronal em corpos celulares de gânglios da raiz dorsal. Como resultado foi descoberto que possivelmente as junções GAP dos neurônios podem estar associadas ao acoplamento dessas, e pode estar relacionada com a hipersensibilidade neuronal. E por fim, foi concluído que os camundongos (Pirt-GCaMP3) servem com um bom modelo experimental para o teste de hipersensibilidade neuronal, e que as junções GAP dos gânglios da raiz dorsal são potenciais alvos farmacológicos para o tratamento de alodinia e hiperalgesia.

Referência: Y. Kim, K. Park, C. Ma, S. Jjilafu, L. Han, L. Zhe, L. Young, P. C. LaVinka, S. Q. He, F. Zhou, Y. Guan, M. Caterina, R. H. Lamotte, X. Dong. *Cell To Cell Coupling In Dorsal Root Ganglion (Drg) Neurons Amplifies Pain Sensation*. Poster number: [PF032]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

4. Fator genético pode estar associado à dor crônica após lesão cerebral traumática

A lesão cerebral traumática leve pode levar a dor crônica. Sobre essa teoria foi erguido um estudo com o intuito de avaliar se fatores que se manifestam na fase aguda (em 6 semanas) são fatores que podem influenciar na gênese da dor crônica (após 1 ano). Para realização do mesmo foram utilizados 94 pacientes que foram submetidos a uma série de testes. Como principal resultado, foi constatado que um polimorfismo do gene BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) pode estar associado com a geração de dor crônica posterior à lesão cerebral traumática.

Referência: S. Khoury, A. Noreau, D. Bouthillier, J. Giguère, R. Denis, G. A. Rouleau, G. J. Lavigne. *A Functional Bdnf Polymorphism Predicts Chronic Pain Following Mild Traumatic Brain Injury*. Poster number: [PW365]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

5. Hemopressina (agonista inverso de CB1R) inibe nocicepção associada ao diabetes mellitus induzida em ratos

O objetivo do estudo foi investigar o papel da Hemopressina (HP) em um modelo de rato com diabetes *mellitus* tipo 1 induzindo neuropatia, assim como os mecanismos envolvidos em tal efeito. Mecanismos alodínicos foram avaliados por filamentos de Von Frey 7, 14 e 28 dias após a injeção de estreptozotocina (intraperitoneal de 200 mg/Kg). O peso e a glicemia foram monitorados por uma semana. A HP foi administrada uma vez por dia durante 28 dias (por via oral, de 2,5 mg/kg). Avaliação da sensibilidade ao estímulo térmico foi baseada no método de Hargreaves. O estudo mostrou que a HP reverte alodinia induzida pela neuropatia diabética em ambos os tratamentos agudos e crônicos, sem alterar os níveis de glicose no

sangue ou o peso corporal dos animais. Os animais com diabetes tratados com HP apresentaram perda de sensibilidade à estimulação térmica de 14 a 28 dias. A hemopressina pode ser vista como uma abordagem atrativa para o desenvolvimento de terapia baseadas em canabinóides para o tratamento de dor neuropática diabética.

Referência: A E. F. Toniolo, A. C. Franciosi, C. S. Dale. *Hemopressin (Inverse Agonist Of Cb1r) Inhibits Nociception Associated To Diabetes Mellitus-Induced Neuropathy In Mice*. Poster number: [PW130]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

6. Avaliação imuno-histoquímica da neuropatia sensorial periférica induzida por oxaliplatina em camundongos

O objetivo do estudo foi investigar a participação da micróglia, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é essencial para a sobrevivência, desenvolvimento, manutenção da estrutura e integridade do sistema nervoso e da indução da enzima oxido nítrico sintase (iNOS), que estimula a liberação de um mediador inflamatório denominado de oxido nítrico, no desenvolvimento da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina que é um composto que possui potente atividade contra vários tipos de câncer tais como: câncer de ovário, próstata, câncer de pulmão e apresenta uma hematotoxicidade e nefrotoxicidade menor que o apresentado pela carboplatina e cisplatina. Contudo possui como efeito adverso, o desenvolvimento da neuropatia sensorial periférica, o que dificulta o tratamento e limita sua dose. Sabe-se que a micróglia possui um papel neuroprotetor, mas pode também acabar contribuindo com o desenvolvimento da dor neuropática, por meio da liberação de quimiocina e citocinas e sabe-se que o aumento da produção de oxido nítrico ocorre em resposta a uma lesão tecidual ou a uma resposta inflamatória. A neuropatia sensorial periférica foi induzida pela injeção da oxaliplatina em camundongos (machos), e o comportamento dos animais foram avaliados semanalmente por meio do teste eletrônico VonFrey e pela imersão do rabo em temperatura fria que não fosse nociva. Os camundongos eram eutanasiados dentro de 24 horas, 14, 28 e 56 dias, após o início do tratamento, para que se pudessem remover os gânglios da raiz dorsal espinal para que se realizassem ensaios de imuno-histoquímica a fim de se detectar Iba-1 (*calcium-binding adapter ionized molecule*), GDNF, iNOS e NeuN nesses tecidos. Para avaliar as diferenças estatísticas foi utilizado a ANOVA. Os resultados obtidos foram significantes, mostraram um aumento da área do tecido marcada com Iba-1; características que mostraram haver uma ativação da micróglia, evidenciou-se a produção de GDNF pela micróglia, significativo aumento da quantidade de iNOS e alteração da apoptose neural. E por meio do estudo pode se concluir que a neuropatia sensorial periférica causada pela oxaliplatina envolve ativação da micróglia, aumento da expressão de iNOS e GDNF e dano neural.

Referência: F. F. Bezerra de Oliveira, A. F. Pereira, C. F. Moura, C. S. Neto, R. A. Ribeiro, M. L. Vale. *Immunohistochemical Evaluation Of Peripheral Sensory Neuropathy Induced By Oxaliplatin In Mice: Involvement Of Microglia, Glial-Derived Neurotrophic Factor And Inducible Nitric Oxide Synthase*. Poster number: [PW100]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

7. Modulação cortical optogenética da nocicepção

No presente estudo utilizaram-se abordagens de comportamento para tentar investigar qual o papel dos subconjuntos de neurônios corticais para o tratamento da hipersensibilidade periférica relacionadas com o processamento da dor. Utilizou-se a expressão de um canal catiônico ativado por luz azul, o canal rodopsina 2 (ChR2) e da bomba de prótons arquearodopsina (ArchT) em neurônios corticais específicos de camundongos C57BL6 adultos por terapia viral. Para analisar a expressão das proteína opsinas foram feitos testes eletrofisiológicos, para a visualização das regiões do cérebro utilizou-se uma fibra ótica inserida por uma cânula cronicamente implantada. Foi possível observar sensibilidade

mecânica das patas traseiras de ratos em condições basais, por períodos de tempo, após a injeção de capsaicina periférica com a presença ou ausência de luz. Quando houve a inibição da excitação cortical ocorreu uma diminuição da hipersensibilidade induzida por capsaicina. Ao final do trabalho pode-se concluir que os subconjuntos específicos de neurônios corticais são de grande importância para o processo de hipersensibilidade.

Referência: L. L. Tan, P. Pelzer, W. Tang, V. Gangadharan, R. Sprengel, H. Flor, T. Kuner, R. Kuner. *Optogenetic Cortical Modulation Of Nociception*. Poster number: [PW081].15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

8. Os canais NAV1.9 são chaves para a determinação a sensação de dor ao frio

Os canais NAV1.9 são canais de sódio dependentes, e acreditava-se que eles estavam envolvidos apenas na sensação de calor e de hipersensibilidade devido a dor mecânica. Contudo, ao utilizarem camundongos deficientes do canal Nav1.9 descobriu-se que estes são hipossensíveis ao frio nocivo.

No estudo, objetivou-se avaliar a sensibilidade de dor ao frio em animais normais e verificar se a interferência nestes canais pode provocar alívio da dor neuropática provocada pela oxiplatina, caracterizada por hipersensibilidade ao frio. Os limiares de dores foram medidos animais com testes de imersão da pata/calda, placa fria e acetona.

Obteve-se como resultado que camundongos Nav1.9 *Knock-out* e *Knock-down*. Eles mostraram-se menos sensíveis à dor a temperaturas abaixo de 12°C. Conclui-se que a perturbação na expressão de canais Nav1.9 em roedores diminui ou suprime a hiperalgesia e alodinia ao frio induzida por oxiplatina. Isso implica que a supressão de canais Nav1.9 inibe a ativação de neurônios sensoriais ao frio.

Referência: S. Lollignier, C. Bonnet, M. Amsalem, J. Ferrier, L. Rodat-Despoix, Y. Aissouni, E. Chapuy, F. Padilla, A. Eschalier, P. Delmas, J. Busserolles. *The Nav1.9 Channel Is A Key Determinant Of Cold Pain Sensation*. Poster number: [PW046]15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

9. Alívio da dor no pós-operatória gastrointestinal superior

Em 2012, no Hospital Broomfield do Reino Unido foi realizada uma auditoria retrospectiva para o alívio da dor pós-operatória em pacientes que haviam sido submetidos a operações gastrointestinais de câncer no estômago e esôfago. Sendo avaliados os casos, os cuidados, gráficos e tabelas de medicamentos para o alívio da dor dos pacientes.

O principal método de alívio da dor foi analgesia peridural torácica em 95%, analgesia peridural torácica com a combinação de analgesia vertebral em 2%, analgesia controlada pelo paciente e Trans abdominal simples utilizado em 3% dos pacientes. Um total de 77% dos pacientes teve combinação com analgésicos simples, tais como o paracetamol. Entre os pacientes que tiveram a analgesia epidural, 68% teve analgesia peridural torácica por mais de 4 dias com alívio da dor.

O método mais eficaz para o alívio da dor em operações gastrointestinais superiores foi a analgesia peridural torácica, no entanto 30% dos pacientes tiveram uma remoção prematura dos cateteres por complicações.

Referência: S. R. Thanthulage, S. Liyanage, A. B. Jayawardena, V. Jayanthi, C. B. Tang, S. Kadiramanathan. *Post-Operative Pain Relief In Major Upper Gastrointestinal Operations*. Poster number: [PW029]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

10. Modelo de dor pós-operatória em ratos seguida de lesão neural e não neural

O estudo teve como objetivo desenvolver um modelo de dor pós-operatória seguida de lesão neural ou não neural, partindo da hipótese que a dor pós-operatória não se limita apenas ao local da incisão, mas pode estender-se às estruturas remotas e adjacentes. Os ratos foram separados em dois grupos, os procedimentos usados durante a cirurgia e para fechar a ferida

operatória foram idênticos em ambos os casos, porém no grupo-controle o nervo mediano foi deixado intacto. Até 90 dias após a cirurgia foram avaliadas as funções motoras e sensoriais. Tanto os animais do grupo experimental, em que nervo mediano esquerdo foi seccionado, quanto os do grupo controle apresentaram déficits semelhantes na função motora. A cirurgia na pata alterou a função sensorial que foi expressa de forma bilateral e estendida para as patas dianteiras distais. As alterações induzidas por cirurgia, mesmo na ausência de danos nos nervos, foram suficientes para produzir uma sensibilização central que resultou na hipersensibilidade generalizada, fenômeno que se manifesta em diversas patologias de dor e geralmente é terapêuticamente intratável.

Referência: Shaikh, S. M.; Barton, M.; Shortland, P.; Nagi, S. S.; Lauto, A.; Mahns, D. *Rat Models Of Post-Surgical Pain Following Neural And Non Neural Injury*. Poster number: [PW017]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

11. Ergotamina induz antinocicepção no teste de formalina via receptores 5-ht1b, 5-ht1d e 5-ht5a

Um alcaloide proveniente da cravagem do centeio, a ergotamina (vasoconstritor e estimulante das fibras lisas do útero utilizada no tratamento de enxaquecas), foi investigada quanto ao seu possível efeito antinociceptivo em um modelo de inflamação em ratos por pesquisadores do México. Eles usaram como agente indutor de inflamação a formalina 1% administrada na pata traseira do animal e também intratecalmente. Tiveram como resultado a diminuição da nocicepção resultante dose-dependente administraram ergotamina. Também verificaram que a antinocicepção periférica foi prevenida por antagonismo específico dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D ou 5-HT5A. Além desses achados, também se verificou que a administração local de um antagonista de receptor 5-HTA bloqueou a antinocicepção causada pela ergotamina no teste de formalina. A administração intratecal do agonista parcial de receptores 5-HT5A (ácido valerênico) inibiu a nocicepção induzida pela formalina. Esses dados corroboram com a hipótese levantada: os receptores 5-HT1B, 5-HT1D or 5-HT5A intraplantar ou espinal, têm efeito antinociceptivo no efeito da ergotamina no teste de formalina em ratos.

Referência: E. Muñoz-Islas, G. C. Vidal-Cantu, H. I. Rocha-Gonzalez, V. Granados-Soto. *Ergotamine Induces Antinociception In Formalin Test Via 5-Ht1b, 5-Ht1d And 5-Ht5a Receptors*. Post number: [PW009]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

12. Requisitos que envolvem ligação da proteína quinase c-ε na interação entre receptores opioides μ e δ na medula espinal

A proteína quinase-C ε (PKCe) é essencial para a sinergia de analgésicos espinal entre dois receptores acoplados à proteína G, o opioides δ e o alfa-2 adrenérgico. Este trabalho procurou determinar se agonistas opioides μ e δ teriam sinergia dependente de PKCe, administrando-os intratecalmente camundongos selvagem e deficientes para a PKCe e avaliando a antinocicepção pela retirada da cauda em água quente. De 19 combinações de agonista que produzem sinergia analgésica, apenas três eram dependentes da PKCe. Nestas três combinações de agonistas envolviam morfina e a deltorfina I, ou a deltorfina II ou a *oxymorfindole*.

É provável que estes agonistas atuem sobre os receptores e interajam uns com os outros, sugerindo a existência de receptores opioides μ e δ heterodiméricos na coluna vertebral *in vivo*.

Referência: G.L. Wilcox, D.J. Schuster, M.D. Metcalf. *Ligand Requirements For Involvement Of Protein Kinase-C Epsilon In Synergistic Analgesic Interactions Between Spinal Mu- And Delta-Opioid Receptors*. Poster number: [PW008] 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

13. Usando o registro nacional de dor para descrever e avaliar programas de reabilitação multidisciplinar nos centros de ensino para dor crônica

O estudo foi realizado na Suécia e buscava integrar os dados do Registro Sueco de Qualidade para a Reabilitação da Dor e os dados de Programas de Reabilitação Multidisciplinar que permite a descrição do paciente bem como a avaliação dos resultados. Ainda ligado ao estudo, foi averiguada ainda uma pesquisa na base de dados da Agencia do Seguro Social Sueco sobre os benefícios da licença médica que informa quais pessoas ficaram internadas por mais de duas semanas.

O objetivo é descrever os aspectos e as mudanças após a intervenção relacionadas com a saúde nos pacientes, bem como os padrões de paciente, onde se obtém informações sobre os benefícios de licença por doença, antes e após o contato com os programas de reabilitação multidisciplinar.

O estudo constatou que os grandes bancos de dados podem descrever situações da vida real, fornecendo informações valiosas sobre os pacientes e resultados das intervenções. Um terço dos pacientes relata uma possível depressão e / ou ansiedade clínica no primeiro contato com os programas de reabilitação multidisciplinar, no entanto posteriormente 30% melhoraram tanto que eles caem em uma categoria diferente da anterior. As informações são de grandes bancos de dados são uteis, pois podem criar perfis de novos modelos de estudo, desconcentrando estas informações apenas das Universidades e garantindo um controle também do Estado.

Referência: M. Rivano Fischer, E. B. Persson. *Using A National Pain Registry To Describe And Evaluate Multidisciplinary/Multimodal Rehabilitation Programs (Mmrp) In Tertiary Centers For Chronic Pain*. Poster number: [PT179]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

14. Otimização e caracterização farmacológicas de um modelo de neuropatia periférica induzida pela cisplatina em ratos

O objetivo do presente estudo foi testar um modelo de neuropatia periférica induzida pela cisplatina em ratos e caracterizar farmacologicamente esse modelo utilizando métodos comportamentais. Ratos machos receberam 3mg/kg de doses de cisplatina via intraperitoneal, 4 ou 5 doses uma vez por semana. Eles foram avaliados durante um período de 49 dias, incluindo a avaliação diária de sinais clínicos, medição de peso corporal, também como medições da temperatura corporal, urinálise e hematócrito. O teste de Hargreaves foi usado para determinar o tempo necessário para o desenvolvimento de hipossensibilidade. O teste Von Frey foi utilizado para determinar o tempo de desenvolvimento de alodinia mecânica nas patas traseiras e para avaliar a eficácia do fármaco no tratamento. Curvas dose-resposta para diversos tratamentos (meloxicam, amitriptilina, gabapentina) foram construídas por meio de regressão não linear. Para os ratos que foram administrados 4 doses de cisplatina, a saúde em geral era superior comparado à administração com 5 doses. Alodinia mecânica foi observado nos dias 32 a 49 para ambos os grupos de dosagem de cisplatina. O trabalho caracteriza e refina um modelo de neuropatia periférica em ratos.

Referência: M. T. Smith, B. D. Wyse, Y. Han. *Optimization And Pharmacological Characterization Of A Rat Model Of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy*. Poster number: [PW 100]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

15. FAAH supraespinal é necessário para a ação analgésica do paracetamol em um contexto inflamatório

FAAH (Fatty acid amide hydrolase) é uma enzima ubíqua expressada tanto no sistema nervoso central quanto na periferia e seria responsável pela conversão do paracetamol (pró-druga) em AM404, seu metabólito ativo. O estudo explorou: (i) o envolvimento de FAAH na ação analgésica de paracetamol em um modelo de dor inflamatória; e (ii) a contribuição da via central contra FAAH periférica nesta ação. O efeito analgésico do paracetamol foi avaliado

levando em consideração a hiperalgesia térmica, hiperalgesia e mecanismos alodínicos induzidos por uma injeção intra-plantar de carragenina e FAAH em camundongos deficientes da FAAH ou animais selvagens. Os resultados mostram que no modelo de dor inflamatória e submissão a diferentes estímulos, o efeito analgésico do paracetamol foi abolido quando FAAH foi geneticamente inibido. Além disso, a administração de um inibidor da FAAH (URB 597), que atravessa facilmente a barreira sangue-cérebro, reduziu a ação anti-hipernociceptiva do paracetamol. Por outro lado, o inibidor de FAAH no cérebro, sozinho, não teve influência. Inibidor FAAH periférico URB937 restrito a administração no cérebro, reduziu a ação do paracetamol, confirmando o papel da FAAH no cérebro. Os resultados deste estudo demonstram que a enzima FAAH supraespinhal é necessária para a ação analgésica de paracetamol, avaliada em um modelo de dor inflamatória.

Referência: R. Dalmann, L. Daulhac, C. Mallet, A. Eschaliier. *SUPRA-SPINAL FAAH IS REQUIRED FOR THE ANALGESIC ACTION OF PARACETAMOL IN AN INFLAMMATORY CONTEXT*. Poster number: [PT032]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

16. O efeito antinociceptivo induzido pelo odor e mediado por neurônios orexin

O objetivo do estudo foi avaliar se a exposição a uma molécula de odor (*odorant X*) induzia um efeito anti-nociceptivo e se os neurônios hipotalâmicos orexin estão envolvidos com o processamento da dor. Os neurônios de orexin estão relacionados com o estado comportamental e com a regulação do sistema autonômico os mesmos são indispensáveis para o desenvolvimento completo da resposta de defesa e estão envolvidos na resposta cardiovascular, respiratório, térmica e antinociceptivas. Foram realizados o teste da placa quente e o teste de formalina, com camundongos selvagens, a fim de se avaliar a resposta nociceptiva e examinar o efeito da exposição ao *odorant X* e seus experimentos indicam que o efeito anti-nociceptivo por meio da exposição ao odor foi mediado pelos neurônios de orexin.

Referência: S. Tashiro, H. Kashiwadani, Y. Kanmura, T. Kuwaki. *THE ODOR-INDUCED ANTINOCICEPTIVE EFFECT IS MEDIATED BY OREXIN NEURONS* Poster number: [PW20]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

17. Participação do sistema endocanabinoide no mecanismo de antinocicepção da ketamina

Assim como alguns medicamentos usados atualmente, a ketamina não possui o mecanismo pelo qual ela produz analgesia periférica totalmente elucidado. Para explicar esse efeito, pesquisadores do Brasil e da Itália associaram o sistema canabinoide endógeno com o efeito antinociceptivo espinal, supraespinhal e periférico induzido pela ketamina. Para tanto, usaram o teste de pressão na pata tendo a hiperalgesia induzida por injeção intraplantar de prostaglandina E2.

A participação de endocanabinoides no efeito periférico da ketamina foi verificada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As drogas usadas foram administradas intraplantar, intratecal e intraventricularmente em ratos machos da linhagem Wistar.

Eles tiveram como resultado a antinocicepção em todas as vias pela administração dose-dependente de ketamina, porém cada via com concentrações específicas. As análises feitas na pata contralateral mostraram que a ketamina não altera o limiar nociceptivo periféricamente nas patas não tratadas. Com o uso de um antagonista de receptores CB1, houve reversão do efeito antinociceptivo periférico, espinal e supraespinhal da ketamina dose-dependente. Contudo, o antagonista CB2 usado só reverteu esse efeito via supraespinhal. Além disso, foram usadas drogas inibitórias do sistema endocanabinoide endógeno administrado pelas vias já citadas e verificou-se então que essas drogas intensificaram suas respectivas vias. Pelas vias espinal e supraespinhal em que um inibidor da monoacilglicerol lipase foi administrado, o efeito antinociceptivo da ketamina foi intensificado. Além desses dados, observou-se que a dosagem de endocanabinoides indica

que a ketamina induz seletivamente a liberação de anandamida em sítios periféricos com um aumento de 3 vezes no tecido e 2,5 vezes na dosagem do extrato lipídico. Frente esses dados, os pesquisadores sugerem que a ketamina induz efeitos antinociceptivos periférico, espinhal e supraespalmente devido a liberação de endocanabinoides.

Referência: R. M. Ferreira, B. E. Magalhães, V. D. Marzo, I. D. Duarte, T. L. Romero. *Endocannabinoid System Participation In The Ketamine Antinociceptive Mechanism*. Poster number: [PT015]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.

18. Papel de receptores opioides periféricos no efeito analgésico local do tramadol após incisão plantar em ratos

Pouco se sabe sobre o efeito local do tramadol na analgesia da dor pós-operatória e este estudo teve como objetivo avaliar o papel do receptor opióide periférico no efeito analgésico local do tramadol em modelo de dor pós-operatória (modelo de incisão plantar em ratos). Foram utilizados ratos machos, pesando 200-250 g. A incisão plantar foi feita na pata traseira. A hipernocicepção mecânica foi avaliada por meio de limiares de retirada com anestesímetro eletrônico nos dias pós-operatórios 1 e 2. Os animais foram divididos em quatro grupos de nove animais cada. No primeiro grupo foi administrado 50 ul de 0,9% de NaCl na área periincisional e 15 minutos mais tarde, 50 ul de NaCl a 0,9% no mesmo local; no segundo, 50 ul de 0,9% de NaCl na área periincisional e 15 minutos depois, 50 ul de 5 mg de tramadol no mesmo local; no terceiro, 50 ul de NaCl a 0,9% na pata contralateral e 15 minutos mais tarde, 50 ul de 5 mg de tramadol no mesmo local e no quarto e último, 50 ul de 250 mg de naloxona na área periincisional e 15 minutos depois, 50 ul de 5 mg de tramadol no mesmo local.

Os resultados sugerem que o tramadol tenha efeito analgésico no modelo de dor pós-operatória de incisão plantar em ratos e este efeito local é mediado por receptores opióides periféricos.

Referência: Oliveira, Jr. J.; Andrade, C. B.; Ashmawi, H. A. *Role Of Peripheral Opioid Receptors On The Local Analgesic Effect Of Tramadol After Plantar Incision In Rats*. Poster number: [PT009]. 15 WCP, Buenos Aires, Outubro de 2014.