

Resumos selecionados do 5th International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG 2015), realizado em Nice, França**1. Neuroesteróides são potenciais novos agentes analgésicos para dor neuropática do diabetes**

Os tipos de sensibilização tanto central quanto periférico estão implicadas no desenvolvimento de dor neuropática em quadros de Diabetes. Neurônios GABAérgicos na via da dor são vitais para a transmissão de estímulos dolorosos aos centros superiores do SNC. Receptores do tipo GABAA (GABAARs) são alvos importantes para muitas drogas e neuroesteróides endógenos específicos atuam como moduladores alostéricos potentes destes receptores. A redução nos níveis de neuroesteróides endógenos foi observada em dois modelos de Diabetes mellitus em camundongos. Além disso, compostos neuroesteroides, como ganaxolona, têm um efeito mais pronunciado sobre os GABAARs nestes camundongos diabéticos. O potencial analgésico do neuroesteróide ganaxolona foi investigado em um modelo de dor neuropática em Diabetes mellitus em camundongos.

Animais obesos da linhagem OlaHSD (ob/ob) e animais WT foram utilizados em conformidade com as diretrizes éticas locais e nacionais. Os testes Rotarod e teste de retirada da cauda foram utilizados para estudar a função motora e nocicepção térmica, respectivamente. Uma série de filamentos de von Frey calibrados foram utilizados para caracterizar os limiares nociceptivos mecânicos. Camundongos ob/ob apresentaram coordenação sensorio-motora prejudicada, hipotalgesia ao calor e hipersensibilidade mecânica. A administração sistêmica de ganaxolona nestes animais diminuiu a nocicepção térmica em baixas doses, preservando o desempenho motor. O tratamento, ainda, reduziu a hipersensibilidade mecânica em camundongos diabéticos (ob / ob e reduziu a nocicepção mecânica em ambos os grupos WT e ob / ob.

Desta forma, sugere-se que níveis reduzidos de neuroesteróides endógenos em animais obesos (ob/ob) podem estar associados à hipersensibilidade nociceptiva, visto que a administração exógena de ganaxolona reduziu a hipersensibilidade mecânica e a nocicepção neste modelo de neuropatia diabética dolorosa.

Referência: Humble S. Neurosteroids are potential novel analgesic agents for diabetic neuropathic pain. Poster session presented at: 5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France.

2. Comportamento de ansiedade e prejuízo no Locus Coeruleus em dois modelos de neuropatia em ratos: um estudo comparativo

A ansiedade é uma comorbidade frequentemente encontrada em pacientes que apresentam dor neuropática, embora ainda não esteja claro se essa relação envolve os mesmos mecanismos neurobiológicos. Já foi demonstrado que o comportamento ansiogênico induzido em animais após lesão do nervo pelo modelo de constrição crônica do nervo ciático (CCI) é acompanhado por alterações na região do *Locus Coeruleus* (LC), uma região no cérebro onde se localizam os corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos. No entanto, não é evidente se polineuropatias diabéticas, condição clínica de alta relevância, estaria envolvida na prevalência da ansiedade.

Neste estudo foram avaliados os comportamentos de dor e ansiedade, bem como a influência do LC, em dois modelos distintos de dor neuropática em ratos: 1: Modelo da CCI e 2: Modelo de diabetes induzida por estreptozotocina (STZ).

Como resultado foi observado que ratos neuropáticos (CCI) apresentaram uma queda acentuada no limiar sensorial por um período de 1 semana, enquanto que em animais

diabéticos induzidos com STZ foi observado que o limiar de dor diminuí de maneira gradual, tornando-se evidentes os primeiros sinais após 2 semanas. No entanto, o perfil de ansiedade foi evidente após 4ª semanas, independentemente do modelo estudado. A atividade elétrica espontânea aferida na região LC também foi alterada em ambos os modelos a partir da 4ª semana e receptores alfa2-adrenérgicos (alfa 2-AR) se tornaram mais sensíveis. Além disso, alterações na hidroxilase tirosina (TH), proteína de ligação (pCREB) e o transportador de noradrenalina (NAT) foram expressos neste período de tempo.

Nos dois modelos de dor neuropática testados foi observado o comportamento de ansiedade acompanhado por prejuízo na função do LC. No entanto, o curso temporal da dor e ansiedade, bem como a insuficiência noradrenérgica, mostraram características distintas nestes modelos, o que indica que o impacto da neuropatia está especificamente relacionado à sua origem.

Referência: Berrocoso E, Alba-Delgado C, Muñoz-Mediavilla C, Mico JA, Cebada-Aleu A, Berrocoso E. Co-morbid anxiety-like behavior and locus coeruleus impairment in two models of neuropathic rats: a comparative study. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[3. Envolvimento do receptor de insulina IGF1 no tratamento de neuropatia diabética](#)

Um estudo desenvolvido em San Diego na Califórnia foi realizado a fim de se verificar o envolvimento dos mecanismos que levam à alodinia após o tratamento com insulina sobre o nervo periférico. A neuropatia diabética aguda pode se desenvolver após rápido controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2. Camundongos C57BL/6 foram alimentados com uma dieta rica em gordura por até 36 semanas e os testes de tolerância à glicose foram realizados para determinar a presença de resistência à insulina. Insulina (0,5-2IU), IGF1 (0,5-2mg/kg), gabapentina (200 mg/kg) ou um inibidor de AKT (1-5 mg/kg) foram administrados. Glicose sanguínea e as respostas tácteis para filamentos de von Frey foram avaliadas a cada 30 min durante 3 horas.

Os camundongos desenvolveram resistência à insulina após quatro semanas. Níveis de glicose no sangue diminuíram em 70% dentro de 30 min após a administração de insulina (0,5-2U). Alodinia tátil desenvolveu-se após a injeção de 2U, mas não de 0,5U de insulina. IGF1 (2mg/kg) produziu respostas de alodinia tátil semelhantes a 2U insulina, enquanto que os níveis de glicose no sangue não foram afetados significativamente. O envolvimento da via do receptor de insulina/IGF-1 no desenvolvimento de dor aguda foi verificado por meio de administração de um inibidor de AKT antes da insulina. O pré-tratamento com o inibidor de AKT impediu o desenvolvimento de alodinia induzida por insulina. No entanto, a gabapentina, utilizado com resultados limitados em humanos, não conseguiu aliviar a alodinia induzida pela insulina.

Referência: Jolivalt C, Jolivalt CG, Enriquez C, Snyder J, Calcutt NA. Involvement of ir/igf1 pathways in treatment-induced acute painful diabetic neuropathy. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[4. Citidina 5-difosfocolina \(citicolina\) inibe a dor neuropática e a expressão de canais de sódio Nav 1.7 após lesão do nervo ciático por esmagamento](#)

Em um trabalho realizado em Jacarta, Indonésia, foi avaliado o efeito do tratamento com citicolina na prevenção do comportamento de dor neuropática, assim como a expressão de canais de sódio Nav 1.7 em modelo animal de esmagamento do nervo ciático. Para isto, foram utilizados ratos machos, divididos em diferentes grupos: o grupo falso operado (sham) e 4 grupos lesionados. Os indivíduos do grupo operado receberam citicolina local na dose de 50 mg, i.p. e local na dose de 125 mg, i.p. somente ou salina. Os tratamentos foram

realizados durante 7 dias, havendo a mensuração da alodinia mecânica desde a 4ª até a 8ª semana pós lesão, quando as secções de nervo ciático foram coradas para verificar a presença de canais Nav 1.7. Na 4ª semana foi possível observar que todos os grupos, independente do tratamento, apresentaram alodinia mecânica. Entretanto, na 8ª semana após a lesão apenas o grupo que havia recebido salina ainda persistia com alteração sensorial. Além disso, também foi verificado o aumento da expressão de canais de sódio do tipo Nav 1.7 no grupo salina em relação aos demais grupos. Assim, é possível dizer que a administração de citocolina após lesão de nervo periférico por esmagamento pode inibir o comportamento de dor neuropática e a expressão de canais Nav 1.7.

Referência: Emril DR, Syafruddin S, Wibowo S, Meliala L, Susilowati R. Administration of cytidine 5-diphosphocoline inhibit neuropathic pain behavior and expression of nav 1.7 after rat sciatic nerve crush injury. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[5. A separação materna no período neonatal pode servir como modelo animal relevante para estudar a fibromialgia?](#)

A fibromialgia compreende um tipo de dor crônica difusa caracterizada por uma sensibilidade muscular extrema. Devido à sua etiologia desconhecida, é difícil o desenvolvimento de modelos animais satisfatórios para seu estudo. Contudo, quatro modelos-chave em animais têm sido descritos: o modelo de estresse repetitivo ao frio; o estresse ao som imprevisível; a injeção intramuscular de salina ácida e o modelo de mialgia induzido por reserpina. Embora amplamente utilizada para avaliar os efeitos do estresse ao longo da vida em muitas funções biológicas, a separação materna em período neonatal (SMN) não foi até o momento considerada como um possível modelo de fibromialgia. Este trabalho teve como objetivo validar a SMN como modelo de fibromialgia por comparação com outros modelos.

Através da pesquisa sistemática com os dados do Medline e Embase sobre: 1) dor visceral, somática e muscular; 2) comportamentos associados com ansiedade e depressão; 3) disfunções no eixo hipotálamo-pituitaria-adrenal; 4) marcadores inflamatórios; e 5) eficácia de drogas farmacológicas; efeitos aleatórios, diferença média padrão e ponderada da meta-análise foram utilizadas para medir os efeitos globais nos modelos pré-especificados.

Dentre os 451 estudos identificados, 92 foram considerados elegíveis. Com exceção da dor somática e muscular, os outros efeitos da SMN sobre os marcadores comportamentais e bioquímicos para fibromialgia foram tão fortes ou mais que quase todos os parâmetros estudados. Além disso, os dados obtidos para os quatro modelos sugerem que nem todos eles são capazes de abordar os mesmos aspectos característicos da patologia em humanos.

Esses dados indicam fortemente que SMN pode mimetizar uma grande variedade de sintomas da fibromialgia, mesmo sendo ainda necessária uma caracterização detalhada da dor somática e muscular para tirar conclusões mais precisas.

Referência: Bégou M, Eschalié A, Daulhac-Terrail L. Can neonatal maternal separation be a relevant animal model for fibromyalgia? - a systematic review and meta-analysis. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[6. Caracterização farmacológica da eficácia analgésica do CR4056, um novo ligante do receptor imidazoline-2](#)

A osteoartrite (OA) é uma condição crônica degenerativa que acomete as articulações. A dor nas articulações é o primeiro sintoma da OA e é impulsionada por mecanismos nociceptivos e neuropáticos. Há relatos que o CR4056, um ligante do receptor imidazoline-2 (I2), mostra-se eficaz em vários modelos animais de dor inflamatória, neuropática e pós-operatória.

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do CR4056 no modelo de dor na OA induzida por injeção de iodoacetato monossódico (MIA) na articulação do joelho em ratos, um modelo que produz degeneração da cartilagem, e imita os componentes estruturais e dolorosos da OA em humanos. Além disso, este modelo está associado a neuropatia de fase precoce.

A OA foi induzida por uma única injeção intra-articular de 1mg/50µl de iodoacetato monossódico na área infrapatelar do joelho direito de ratos Wistar machos. Os limiares de dor foram avaliados como alodinia mecânica (Von Frey automático) e hiperalgesia mecânica (dispositivo PAM) 1 dia antes da injeção de MIA e 7, 14 e 21 dias após a injeção.

CR4056 (2, 6, 20 mg/kg) e 10 mg/kg de naproxeno foram administrados por via oral, como único tratamento no dia 7 e como tratamento sub-crônico do dia 14 ao dia 21, uma vez ao dia. CR4056 (6 e 20mg/kg) induziu um efeito anti-alodínico nos dias 14 e 21 e efeito anti-hiperalgésico nos dias 7, 14 e 21. A eficácia analgésica de naproxeno somente foi observada após o tratamento sub-crônico. CR4056 poderia, portanto, representar uma nova opção de tratamento altamente eficaz para a dor na OA.

Referência: Comi E, Ferrari F, Mauri V, Catapano L, Lanza M, Caselli G, Rovati LC. Pharmacological characterization of the analgesic efficacy of cr4056, a novel imidazoline-2 receptor ligand, in the rat monosodium iodoacetate model of osteoarthritic pain. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[7. Gabapentina reduz nocicepção em modelo de osteoartrite em roedor: isto seria um componente neuropático da dor por osteoartrite?](#)

A dor é a característica mais angustiante da osteoartrite (OA), mas seus mecanismos estão longe de serem compreendidos. Dados recentes sugerem que um ou mais componentes neuropáticos podem estar presentes em pacientes que apresentam características clínicas característica da dor neuropática. Além disso, resultados anteriores de modelos de OA têm mostrado que a lesão dos neurônios aferentes primários pode ser relacionada ao desenvolvimento de nocicepção na OA. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da gabapentina na nocicepção relacionada à OA e a expressão de seu alvo, o $\alpha 2\delta$ -1, subunidade dos canais de cálcio dependentes da voltagem no gânglio da raiz dorsal (GRD).

OA foi induzida por administração intra-articular de colagenase (500U) na articulação do joelho de ratos. O efeito da administração repetida de gabapentina na nocicepção foi avaliada pelos testes Knee-Bend e CatWalk. Os animais foram sacrificados seis semanas após a indução da OA e seus GRD L3-L5 foram removidos para a análise de expressão da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 por imunofluorescência.

A subunidade do canal de cálcio $\alpha 2\delta$ -1 teve sua expressão aumentada no GRD seis semanas após a indução da AO. Embora a administração repetida de gabapentina por cinco dias tenha revertido as respostas nociceptivas neste modelo 6 semanas, mas não 1 semana, após a indução, o tratamento não influenciou a expressão de $\alpha 2\delta$ -1.

O efeito tardio da gabapentina após a indução da OA e o aumento da expressão da subunidade $\alpha 2\delta$ -OA em animais apoiam a hipótese de uma componente neuropática durante a progressão da OA.

Referência: Ferreira-Gomes J, Adães S, Almeida L, Castro-Lopes JM, Neto FL gabapentin attenuates nociception in a rodent model of oa: is there a neuropathic component in oa pain? Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

[8.O papel da CASPR2 na regulação de sensibilidade dolorosa](#)

CASPR2 é uma proteína importante na formação de um complexo com o canal de potássio kv1.1 e 1.2, ambos envolvidos na modulação da dor. Evidências recentes sugerem que em condições de dores crônicas associadas à disfunção neurológica, a proteína CASPR2 seria

dependente de canais de potássio dependentes de voltagem (CPVD) auto-anticorpo, onde CASPR2 é um alvo antigênico. Por conseguinte, o objetivo do trabalho foi testar o papel de CASPR2 na regulação da sensibilidade à dor.

O comportamento relacionado à dor foi avaliado em animais deficientes para CASPR2 e selvagens. Os animais foram tratados via Intrapertoneal diariamente com anticorpo IgG purificado a partir de pacientes positivos para anticorpos CASPR2 acima de 3 semanas. Análise de tecido foi realizada usando imuno-histoquímica. Experimentos com imagens de cálcio e de eletrofisiologia foram realizados em neurônios do gânglio da raiz dorsal de animais selvagens e deficientes para CASPR2.

Observou-se que os animais deficientes para CASPR2 demonstraram hipersensibilidade mecânica significativa ($0,62 \pm 0,03$ g WT KO vs $0,43 \pm 0,04$ g, $p < 0,01$), bem como para estímulos térmicos, pelo teste da placa quente (53 °C). Além disso, camundongos tratados com anticorpo IgG purificada de dois pacientes positivos para CASPR2 relataram dor neuropática com maior hipersensibilidade dolorosa quando comparado com animais controle. Neurônios do gânglio da raiz dorsal cultivados de animais deficientes para CASPR2 apresentaram sensibilidade à capsaicina. Além disso, no modelo de dor neuropática SNI, a proteína CASPR2 foi regulada negativamente tanto no gânglio da raiz dorsal como no nervo ciático.

Estes resultados sugerem que a proteína CASPR2 tem um papel regulador na sensibilidade à dor.

Referência: Dawes JM, Clark AJ, Pettingill P, Peck L, Weir G, Zhu N, Drake R, Lang B, Vincent A, Bennett DL. The role of caspr2 in regulating pain sensitivity. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

9. TRPA1 contribui para hiperalgisia facial ao frio induzida por capsaicina em ratos

Hiperalgisia orofacial ao frio é conhecida por causar dor persistente grave na face após a lesão do nervo ou inflamação trigeminal. Neste sentido, os receptores de potencial transitório (TRP) vaniloide 1 (TRPV1) e TRP anquirina 1 (TRPA1) são conhecidos por estarem envolvidos na hiperalgisia ao frio. No entanto, o modo como esses dois receptores participam na hiperalgisia ao frio não está completamente compreendido. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi esclarecer os mecanismos envolvidos na hiperalgisia facial ao frio após injeção facial de capsaicina, analisando o limiar de reflexo de retirada da cabeça (HWRT) à estimulação fria da pele facial lateral; expressão dos receptores TRPV1 e TRPA1 em neurônios do gânglio trigeminal; bem como a excitabilidade neuronal do gânglio trigeminal à estimulação fria seguido da injeção facial de capsaicina. O limiar de reflexo de retirada da cabeça foi significativamente diminuído após injeção de capsaicina facial. Esta redução de limiar foi revertida significativamente após injeção local de antagonistas dos receptores TRPV1 e TRPA1. Aproximadamente 30% dos neurônios do gânglio trigeminal que inervam a pele facial lateral expressaram ambos TRPV1 e TRPA1 e cerca de 64% dos neurônios positivos para TRPA1 também expressaram TRPV1. A excitabilidade neuronal foi significativamente aumentada após injeção facial de capsaicina, cujo aumento foi revertido pelo pré-tratamento com antagonista dos receptores TRPA1. Finalmente, esses achados sugerem que a sensibilização de TRPA1 via sinalização de TRPV1 em neurônios do gânglio trigeminal está envolvida na hiperalgisia ao frio seguido da injeção facial de capsaicina.

Referência: Honda K, Shinoda M, Iwata K. Trpa1 contributes to capsaicin-induced facial cold hyperalgisia in rats. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).

10. Comorbidades na neuropatia dolorosa e silenciosa

A dor crônica é frequentemente acompanhada por alterações nas funções emocionais e cognitivas. Entretanto, de forma surpreendente, lesões em nervos das patas direitas ou esquerdas de roedores provocam impactos diferentes sobre os comportamentos emocionais e cognitivos, apesar das lesões provocarem o mesmo comportamento nociceptivo. Enquanto a alodinia mecânica (uma característica da dor neuropática) é detectada logo após a lesão do nervo, os comportamentos que mimetizam ansiedade e depressão aparecem após 4-6 semanas. Estas observações sugerem algum grau de dissociação entre a dor e alterações no comportamento emocional e cognitivo, que podem indicar que a lesão do nervo por si (na ausência de dor) pode provocar alterações em áreas do sistema nervoso central, relacionadas com o processamento da dor. Para testar esta hipótese, ratos Sprague-Dawley, uma espécie em que aproximadamente 15-20% dos animais neuropáticos são resistentes ao desenvolvimento de alodinia mecânica, foram submetidos a uma série de experimentos comportamentais para avaliar as alterações emocionais e cognitivas após indução de neuropatia pela lesão de nervos periféricos pelo método de SNI (*Spared nerve injury*) em ramificações de nervos ciáticos dos lados direitos ou esquerdo. Os testes utilizados foram: teste claro-escuro (avalia comportamentos relacionados à ansiedade), nado forçado (avalia comportamentos relacionados à depressão) e medo condicionado. Os resultados mostram que nos animais submetidos à SNI do lado direito, tanto os que desenvolveram alodinia quanto os que não desenvolveram apresentaram comportamento do tipo ansiedade. Pelo contrário, ambos os animais submetidos a SNI do lado esquerdo que desenvolveram alodinia apresentaram impulsividade. Assim, esses resultados apoiam a hipótese de que apenas a lesão no nervo, na ausência de dor, é suficiente para afetar o comportamento dos animais. Além disso, as alterações nos SNC são específicas aos lados dos nervos afetados, sugerindo que o impacto sobre a função cerebral, produzida pela lesão do nervo é anatomicamente restrito.

Referência: Leite-Almeida H, Guimarães MR, Cunha AM, Soares AR, Esteves MC, Borges S, Rodrigues AJ, Sousa N, Almeida A, Leite-Almeida H. Comorbidities in painful and silent neuropathies. Poster apresentado durante o Congresso Internacional de Dor Neuropática (5th International Congress in Neuropathic Pain; 2015 May 14-17; Nice, France).