



# Participação de Mecanismos Simpato-Adrenérgicos na Redução da Atividade de um Circuito Endógeno de Analgesia Induzida pela Hiperálgia Inflamatória Persistente

<sup>1</sup>Medeiros, C. A. , Tambeli, C. H. <sup>2</sup>

1 Departamento de Biologia estrutural e funcional, Av. Bertrand Russel, s/nº Campinas – SP- Brasil CEP 13083-865.

c-a-medeiros@hotmail.com

## Introdução

O Controle Nociceptivo Ascendente corresponde a um potente sistema endógeno de modulação de dor (Gear and Levine, 1995) que pode ser ativado por um estímulo nociceptivo (Tambeli et al., 2009) e produzir analgesia semelhante à desencadeada por uma dose elevada de morfina (10 mg/kg), mediada pela liberação de opióides endógenos no Núcleo Accumbens (Schmidt et al., 2002).

A duração do efeito antinociceptivo desencadeado pela ativação do controle nociceptivo ascendente através da administração intraplantar do agente nociceptivo capsaicina é significativamente reduzida em modelos animais de dor neuropática e dor induzida por estresse crônico (Miranda et al., 2011).

Há, portanto, evidências de que a eficiência dos tratamentos farmacológico utilizados no tratamento da dor crônica é prejudicada devido ao comprometimento dos mecanismos endógenos de modulação de dor desencadeada por um mecanismo fisiológico.

Esse mecanismo parece ser simpatoadrenal dependente, uma vez que a remoção do eixo simpatoadrenal através da remoção cirúrgica da medula da adrenal restaura à normalidade a duração do efeito antinociceptivo desencadeado pela ativação do controle nociceptivo ascendente nos modelos de dor neuropática e de dor induzido por estresse crônico (Ferrari et al. 2010).

## Materiais e Métodos

Foram utilizados ratos Wistar machos (180 - 220g) provenientes do CEMIB da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp . Os ratos permaneceram no biotério do Instituto de Biologia, sob condições de temperatura e ciclo claro/escuro controlados, com livre acesso à comida e água, antes de serem submetidos aos ensaios biológicos.

As seguintes drogas foram utilizadas: Prostaglandina E2 100ng dissolvida em etanol para concentração inicial de 1 µg/µL e diluído com NaCl 0,9% para a concentração de 2 ng/µL. Outras drogas não foram utilizadas devido à suspensão da pesquisa.

O limiar nociceptivo mecânico foi avaliado pelo equipamento analgesímetro para pata de rato através do método de compressão da pata do animal, descrito originalmente por Randall & Selitto(1957). O aparelho da Ugo Basile® (Itália) foi utilizado para a realização dos testes. Os testes foram realizados colocando-se uma das patas do animal na parte compressora do aparelho que consiste de dois itens: uma parte plana, sob a qual se apoia a parte dorsal da pata do animal, e a outra cônica que exerce pressão sobre a superfície plantar da pata do animal. No momento do teste um pedal que é parte integrante do aparelho, é acionado pelo experimentador e o mesmo transmite uma pressão de intensidade constante que recai sobre a parte cônica do aparelho, pressionando a pata do animal. Esta pressão é quantificada por um cursor móvel que desliza sobre uma escala linear e fornece os valores do momento em que o animal apresenta uma resposta hiperalérgica, ou seja, o momento em que o animal exibe o reflexo de retirada da pata, em gramas. O limiar nociceptivo é definido como a média de três medidas realizadas alternadamente em cada animal. A alteração no limiar nociceptivo é quantificada pela variação do limiar nociceptivo em gramas (grama-força) obtida subtraindo-se a média dos três valores observados antes do início dos tratamentos (valor basal) da média de três valores obtidos.

## Referências Bibliográficas

Gear, RW, Levine, JD (Antinociception produced by an ascending spino-supraspinal pathway. J Neurosci 15:3154-3161.1995).

Tambeli, CH, Levine, JD, Gear, RW (Centralization of noxious stimulus-induced analgesia (NSIA) is related to activity at inhibitory synapses in the spinal cord. Pain 143:228-232.2009).

Schmidt, BL, Tambeli, CH, Levine, JD, Gear, RW (mu/delta Cooperativity and opposing kappa-opioid effects in nucleus accumbens-mediated antinociception in the rat. Eur J Neurosci 15:861-868.2002).

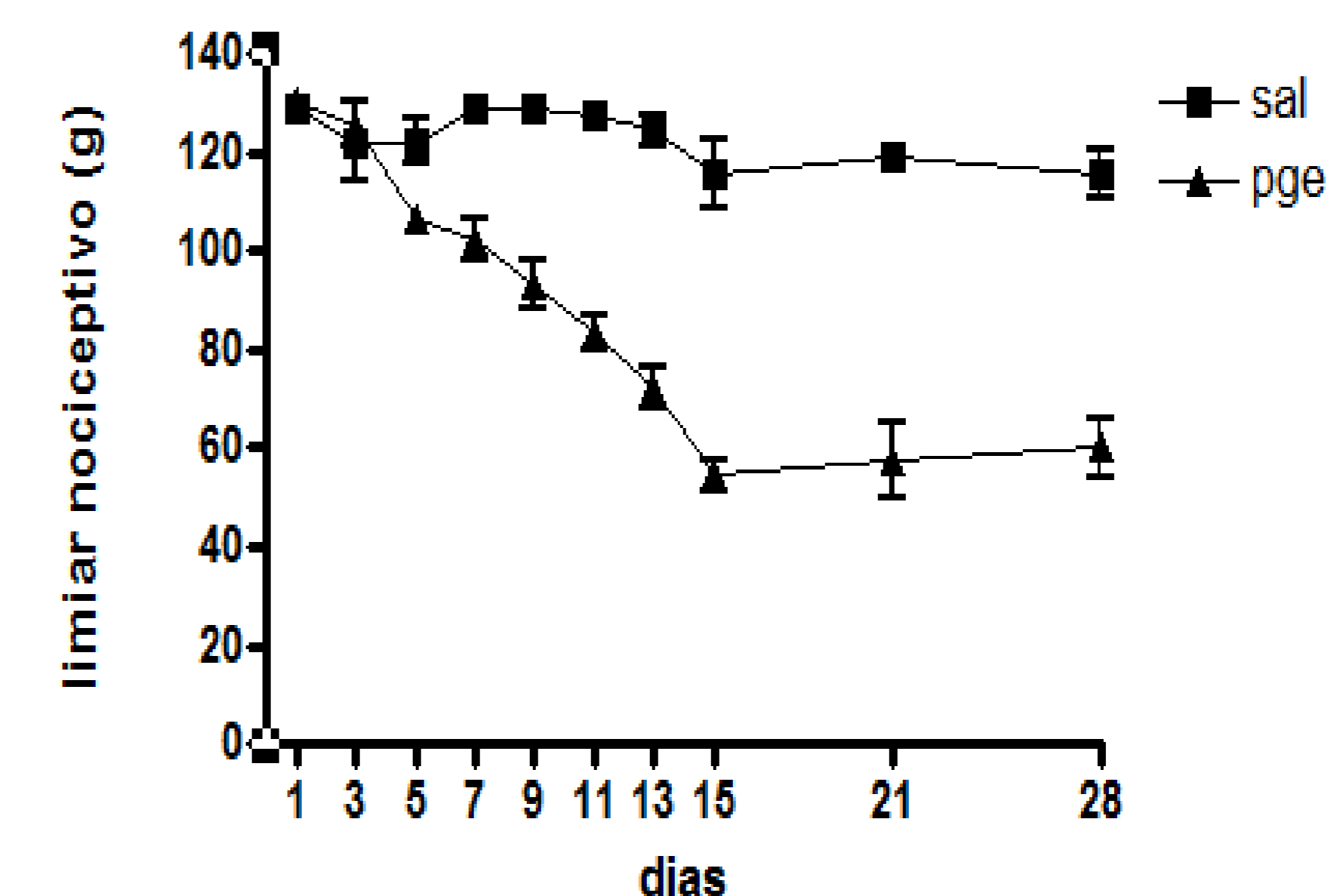
Miranda, J, Lamana, SMS, Tambeli, CH (Attenuation of activity in an endogenous analgesia circuit during the cronification period of inflammatory pain in rats In: XXVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental-FeSBE, Rio de Janeiro-RJ, de 24 a 27 de agosto de 2011).

Ferrari, LF, Gear, RW, Levine, JD (Attenuation of Activity in na Endogenous Analgesia Circuit by Ongoing Pain in the Rat. The Journal of Neuroscience 30(41):13699-13706.2010).

Randall, LO, Selitto, JJ (A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch Int Pharmacodyn Ther 111:409-419. 1957).

## Reprodução do Modelo Experimental

Poucos dados foram produzidos devido à interrupção da bolsa. Resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (e.p.m.) de animais por grupo. A análise das curvas obtidas é feita pelo teste de análise de variância A NOVA TWO-7WAY considerando-se os fatores tratamento e tempo. O Teste de Tukey será utilizado para as comparações múltiplas. O nível de significância é de  $p = 0,05$ .



A imagem acima é o gráfico de um dos grupos experimentais, demonstrando a reprodução do modelo experimental. Os resultados foram, segundo a análise de variância A NOVA TWO-7WAY, considerados significativos.

## Conclusões

O método de compressão da pata do animal, descrito originalmente por Randall & Selitto(1957), se mostrou confiável para a produção de modelos experimentais úteis ao estudo de mecanismos de produção de hiperálgia e analgesia. A confiabilidade do teste foi avalizada pelo teste análise de variância A NOVA TWO-7WAY. Os animais submetidos, diariamente por 14 dias, ao tratamento com Prostaglandina E2 100ng têm sua capacidade de suportar dor reduzida por, pelo menos, 14 dias após o fim das aplicações da substância citada, configurando um quadro de dor crônica. O desenvolvimento desse quadro de dor crônica torna o método útil para o estudo de possíveis substâncias analgésicas.