



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**NILZA DUTRA ALVES**

**CORRELAÇÃO ANATÔMICA-COMPORTAMENTAL-FARMACOLÓGICA DOS  
PARÂMETROS DE DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA EXPERIMENTAL**

**FORTALEZA**

**2004**



**NILZA DUTRA ALVES**

**CORRELAÇÃO ANATÔMICA-COMPORTAMENTAL-  
FARMACOLÓGICA DOS PARÂMETROS DE DOR NEUROPÁTICA  
CRÔNICA EXPERIMENTAL**

Tese apresentada ao Departamento de Fisiologia e  
Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará  
como requisito parcial para obtenção do título de  
Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Castro Costa

**FORTALEZA**

**2004**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A481c      Alves, Nilza Dutra.  
CORRELAÇÃO ANATÔMICA-COMPORTAMENTAL-FARMACOLÓGICA DOS

Dutra Alves. – 2005.  
178 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2005.

Orientação: Prof. Dr. Prof. Dr. Carlos Mauricio Castro-Costa.

1. Vigabatrina. 2. Comportamentos de dor. 3. Região periaqueductal. I. Título.

CDD 615.1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

ESSA TESE FOI SUBMETIDA E APROVADA NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM FARMACOLOGIA.

Data da defesa: 04 de julho de 2004.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Carlos Maurício Castro Costa

Profa. Dra. Leda Menescal de Oliveira

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos

Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço Sousa

Prof. Dr. Moacir Franco de Oliveira

***“PAI NOSSO QUE ESTÁIS NO CÉU  
SANTIFICADO SEJA O VOSSO NOME  
VENHA A NÓS O VOSSO REINO  
SEJA FEITA A VOSSA VONTADE  
ASSIM NA TERRA COMO NO CÉU  
O PÃO NOSSO DE CADA DIA NOS DAÍ HOJE  
PERDÓAI AS NOSSAS OFENSAS  
ASSIM COMO NOS PERDOAMOS  
A QUEM NOS TEM OFENDIDO  
E NÃO NOS DEIXEI CAIR EM TENTAÇÃO  
MAS LIVRAI-NOS DO MAL  
AMÉM”***

## **OFEREÇO**

**Aos meus cães e gatos amados, NICOLAS, NANI, ITAKA, MALU, TILIU e EMILIA, *in memoria*, ao RIZZI, LEO e FRANCISCO por estarem sempre presente e terem a incrível capacidade de mostrar que o amor existe e é eterno.**

## AGRADECIMENTOS

- ◆ “Quando nos momentos difíceis, tu olhares para trás e vistes apenas uma par de pegadas na areia, lembre-se que a pegada é minha, pois estarei com você no colo...”. A DEUS, que em sua infinita bondade, sempre esteve do meu lado. Que fez de cada dia difícil uma glória, que transformou minhas decepções em esperanças, que nunca deixou que eu descreditasse da bondade e que me fez chegar ao hoje, com a esperança de que no amanhã os homens serão mais humanos.
  
- ◆ “Juro na profissão de Médico Veterinário respeitar a vida animal, usando os meus conhecimentos em prol da vida animal e respeitá-la tal qual a vida humana...” Aos ANIMAIS que vivem em função da melhoria da vida humana, enquanto os homens não têm a sensibilidade para compreendê-los. Vocês que são objetos em muitas mãos, mas tem a tolerância divina e se permite usar, vocês fazem parte dos capítulos de minha vida, sem suas presenças não acreditaria na bondade, na fidelidade, na humildade..... e viver nesse mundo seria bem mais difícil.
  
- ◆ Se os homens soubessem de tua infinita bondade jamais sairia de perto de ti.... Ao meu grande mestre, CARLOS MAURICIO DE CASTRO COSTA, que quando eu o procurei como professor, encontrei como amigo, que quando o procurei como orientador de uma tese, encontrei como orientador da vida, por sua incrível capacidade de me fazer acreditar que tudo é possível e que não precisamos nos desesperar, por ter depositado em mim a confiança, mesmo quando eu estive ausente. Por ter sempre acreditado que esse dia chegaria. Que Deus o conserve,

porque nós precisamos de mestres da vida e o mundo não pode sobreviver sem sua presença.

- ◆ Ao meu pai, DAVID ALVES, e minha mãe, MARIA OTALICE DUTRA ALVES.....Quantas vezes senti saudades e de repente senti que vocês estavam muito próximo, obrigada por senti-los sempre presente, apesar da distância.
- ◆ Como poderia me sentir só se eu sempre tive vocês para me fazer sorrir e acreditar no amor eterno. Aos meus CÃES E GATOS que suportaram a minha ausência, o meu pouco tempo, o meu mau humor, as minhas estresses e no final de tudo isso sempre me afagaram como se eu nada tivesse feito. OBRIGADO POR SEU AMOR INCONDICIONÁVEL.
- ◆ Minha vida continua como uma onda.....às vezes alta.....às vezes baixa.....com muitas curvas....e nessas ondas e curvas você sempre esteve presente orientando, colaborando, ajudando de todas as formas.....tornando sempre a vida mais fácil....A MARIA NILZA DOS REIS SARAIVA....pelo seu exemplo de bondade e pelo seu eterno amor.
- ◆ Eu suportaria perder um grande amor, mas não suportaria perde meus amigos... o que seria de mim se não existisse a certeza de que existe alguém para me fazer sorrir, para abraçar, para compartilhar e até para brigar, que seria da vida se não fossem meus amigos MARCOS FÁBIO GADELHA ROCHA, JOSÉ JÚLIO COSTA SIDRIN, JOÃO BOSCO FEITOSA e SUERDA MARIA COSTA CABRAL.
- ◆ O mundo é cheio de encontros e desencontros e nesses, encontrei vocês que tantas vezes dividiram risos e lágrimas, que em seus mundos me deixaram entrar

sem que eu pedisse licença, há se no mundo todos fossem iguais a vocês:  
FRANCISCO MARLON CARNEIRO FEIJÓ, JEANNE DE SOUZA E SILVA e  
MOACIR FRANCO DE OLIVEIRA.

- ◆ Se ficássemos crianças eternamente o mundo seria bem melhor.....sem maldades.....às vezes inocentes....às vezes imediatistas....sem medos....tudo parece possível.....vocês serão minhas eternas crianças.....a STHÊNIA SANTOS ALBANO AMORA e JULIO CÉSAR DOS REIS SARAIVA.
- ◆ A profa Dra. LEDA MENESCAL DE OLIVEIRA que se dispôs a me ajudar e tornou a realização desse trabalho possível.
- ◆ Elogiar....és que poucas pessoas fazem....encontrar quem possa e queira fazê-lo....a TEREZINHA DE JESUS DOS SANTOS que sempre teve palavras de incentivo e elogios tornando a realização desse trabalho mais fácil.
- ◆ Aos Profa. Dra. Glauce Socorro de Barros Viana e os funcionários do laboratório de neurofarmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- ◆ Aos professores e funcionários do Departamento de Farmacologia e Fisiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará.
- ◆ A todos as pessoas que de alguma forma participa ou participou de minha vida.
- ◆ A Fundação Cearense de Pesquisa (FUNCAP), pelo apoio financeiro.

***“HÁ HOMENS QUE LUTAM UM DIA E SÃO BONS...  
HÁ OUTROS QUE LUTAM UM ANO E SÃO MELHORES....  
HÁ AQUELES QUE LUTAM ALGUNS ANOS E SÃO MUITO BONS.....  
MAS EXISTEM AQUELES QUE LUTAM UMA VIDA E SÃO IMPRESCINDÍVEIS....”***

**Bertold Brecht**

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	24
2. Revisão de literatura.....	26
2.1. Conceitos de dor e seus componentes associados .....	26
2.2. Anatomofisiologia da dor .....	28
2.2.1. Receptores de dor .....	28
2.2.2. Processamento medular e vias ascendentes .....	30
2.2.3. Áreas centrais envolvidas no controle da dor.....	31
2.3. Teorias da dor .....	35
2.4. Mecanismos Fisiopatológicos.....	36
2.4.1. Mecanismos periféricos na dor.....	36
2.4.2. Mecanismos centrais de dor.....	39
2.5. Aspectos Clínicos.....	41
2.5.1. Classificação da dor .....	41
2.5.1.1. Local de origem da dor.....	41
2.4.1.1.1. Dor somática .....	41
2.4.1.1.2. Dor visceral .....	42
2.4.1.1.3. Dor neurogênica.....	42
2.5.1.2. De acordo com intensidade e duração .....	42
2.5.1.2.1. Dor aguda .....	42
2.5.1.2.2. Dor crônica.....	42
2.5.1.2.3. Dor crônica neuropática .....	43
2.6. Modelos de dor.....	44
2.7. Comportamentos animais de dor .....	46
2.8. Controle farmacológico da dor .....	48
3. Objetivos.....	55
3.1. Objetivos gerais.....	55
3.2. Objetivos específicos .....	55
4. Material e métodos .....	57
4.1. Dos animais.....	57
4.2. Do grupo controle.....	57
4.3. Dos grupos experimentais.....	59
4.3.1. Grupo experimental pseudo-cirúrgico.....	59

4.3.2. Dos Grupos experimentais verdadeiramente operados .....	60
4.3.2.1. Da cirurgia .....	60
4.3.2.2. Dos Testes Farmacológicos .....	62
4.3.2.2.1. Vigabatrina .....	62
4.3.2.2.2. Lamotrigina .....	62
4.3.2.2.3. Gabapentina.....	63
4.3.2.2.4. Morfina .....	64
4.3.2.3. Testes anatômicos-farmacológicos .....	65
4.3.3.1. Morfina intra-periaqueductal.....	65
4.3.3.2. Naloxona intra-periaqueductal.....	66
4.3.3.3. Lidocaína intra-periaqueductal .....	66
4.4. Histologia.....	67
4.5. Estatística.....	67
4.6. Ética .....	67
5. Resultados.....	68
5.1. Análises comportamentais .....	68
5.2. Análise Farmacológica .....	86
5.2.1. Análise da etapa dos testes farmacológicos-comportamentais.....	86
5.2.2. Análise da etapa dos testes anatômicos-farmacológicos-comportamentais.....	110
6. Discussão .....	131
6.1. Considerações gerais.....	131
6.2. Análises dos comportamentos á luz dos efeitos farmacológicos.....	135
6.2.1. Análise da primeira etapa dos testes farmacológicos.....	135
6.2.2. Análise da etapa dos testes anatômico-farmacológico-comportamental.....	147
7. Conclusões.....	154
8. Bibliografia consultada.....	156

## LISTA DE ABREVIATURAS

%: Porcentagem

GABA: Ácido Gama –Aminobutírico

IASP: Associação Internacional para o Estudo da Dor

°C: Graus Celsius

H<sub>1</sub>: Receptor Histamínico tipo 1

H<sub>3</sub>: Receptor Histamínico tipo 3

SNC: Sistema Nervoso Central

AP: Área Postrema

NTS: Núcleo Trato Solitário

NA: Noradrenalina

PAG: Região Periaqueductal

CRPS: Síndrome complexa da dor regional

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

NO: Óxido Nítrico

NOS: Óxido Nítrico Sintetase

NMDA: Receptores N-Metil-D-Aspartato

GAD: Ácido Glutamino-Descarbolixase

NGF: Fator de Crescimento Neural

OMS: Organização Mundial de Saúde

UFC: Universidade Federal do Ceará

ESAM: Escola Superior de Agricultura de Mossoró

g: Grama

cm: Centímetro

mg/kg: Miligrama por Quilo

mm: Milímetro

mg/kg PV: Miligrama por Quilo de Peso Vivo

µL: Microlitro

µg: Micrograma

<: Menor

D: Direita

E: Esquerda

SP: Substância P

CGRP: Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina

$\mu$ M: micromolar

mM: milimolar

BVR: Bulbo Ventromedial Rostral

$\mu$ : micro

$\alpha$ 2: alfa -2

PV: Peso vivo

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de alimentar-se observado em ratos nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....70
- Figura 02: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de empinar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8).....71
- Figura 03: Acha-se representado o tempo de execução de comportamento exploratório observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....72
- Figura 04: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de dormir/descansar observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....73
- Figura 05: Tempo de execução relativo ao comportamento de congelar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....74
- Figura 06: Tempo de execução relativo ao comportamento de limpar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....75
- Figura 07: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento de coçar-se à direita observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....76
- Figura 08: Observa-se o tempo de execução do comportamento de coçar-se à esquerda observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....77

Figura 09: Encontra-se representado o tempo de execução relativo ao comportamento de morder-se à direita observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8).....	78
Figura 10: Observa-se o tempo de execução relativo ao comportamento de morder-se à esquerda observados nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....	79
Figura 11: Tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C, observado nos grupo grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8).....	80
Figura 12: Encontra-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=8) e grupo cirúrgico (n=7) .....	81
Figura 13: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita 46°C observado nos grupos normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8) .....	82
Figura 14: Tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (n=8).....	83
Figura 15: Tempo de execução do comportamento de alimentar-se observado nos animais com mononeuropatia ciática, grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....	88
Figura 16: Acha-se representado o tempo de execução do comportamento de empilhar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....	90

Figura 17: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento exploratório observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....92

Figura 18: Encontra-se demonstrado o tempo de execução do comportamento dormir/descansar observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8) .....94

Figura 19: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento congelar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....96

Figura 20: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento limpar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....98

Figura 21: Observa-se o tempo de execução do comportamento coçar-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8) ..... 100

Figura 22: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento de coçar-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina

(grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8) ..... 101

Figura 23: Acha-se representado o tempo de execução do comportamento morder-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8)..... 102

Figura 24: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento morder-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8) ..... 103

Figura 25: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8)..... 106

Figura 26: Observa-se o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8)..... 107

Figura 27: Encontra-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8)..... 108

Figura 28: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8).....109

Figura 29: Acha-se representado o comportamento de alimentar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....115

Figura 30: Acha-se representado o comportamento de exploratório observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....116

Figura 31: Acha-se representado o comportamento de limpar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....117

Figura 32: Acha-se representado o comportamento de congelar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....118

Figura 33: Acha-se representado o comportamento de empinar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....119

Figura 34: Acha-se representado o comportamento de dormir/descansar observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....120

Figura 35: Acha-se representado o comportamento de coçar á direita (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....121

Figura 36: Acha-se representado o comportamento de coçar-se á esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....122

Figura 37: Acha-se representado o comportamento de morder-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....123

Figura 38: Acha-se representado o comportamento de morder-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....124

Figura 39: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....125

Figura 40: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....126

Figura 41: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....127

Figura 42: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7).....128

## LISTA DE TABELAS

TABELA 01: Médias com diferença estatística dos comportamentos 84 observados de acordo com os grupos normal, pseudo-operados e cirúrgicos.

TABELA 02: Médias com diferença estatística dos testes térmicos observados 85 de acordo com os grupos normal, pseudo-operados e cirúrgicos.

TABELA 03: Médias com diferença estatística dos comportamentos 104 observados nos grupo cirúrgico, grupo tratado com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina e morfina.

TABELA 04: Médias com diferença estatística dos testes térmicos nos grupos 110 cirúrgicos e grupos tratados com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina e morfina

TABELA 06: Médias com diferença estatística dos testes térmicos nos grupos 129 cirúrgicos nos grupos cirúrgicos, grupo tratado com morfina, morfina/naloxona e xilocaína.

TABELA 07: Refere uma visão sinóptica dos resultados dos grupos cirúrgico, 131 tratados com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, morfina (IM) e grupos tratados com morfina, morfina/naloxona e xilocaína intraperiaqueductal.

## RESUMO

As dores são responsáveis por um grande número de queixas de pacientes que procuram assistência médica. Essas poderão envolver estruturas somáticas, viscerais ou nervosas. As que envolvem o sistema nervoso são denominadas neuropáticas e poderão ter caráter crônico. As dores neuropáticas crônicas envolvem mecanismos ainda não esclarecidos, apresentando uma terapêutica controversa. Portanto, tentando contribuir com as pesquisas para esclarecer os mecanismos e a terapêutica das dores neuropáticas crônicas, objetivou-se fazer uma correlação anatômica-farmacológica-comportamental dos parâmetros de dor neuropática crônica experimental, quantificando comportamentos espontâneos e induzidos, administrando fármacos com ação do sistema gabaérgico, dos canais de cálcio e sódio e através da estimulação da região periaqueductal (PAG). Foram utilizados nos experimentos 75 ratos Wistar, machos e fêmeas, divididos em 10 grupos. Nesses animais, induzimos a dor através da constrictão do nervo ciático. Os ratos foram observados durante 30 dias e, no 31<sup>o</sup> dia, drogas foram administradas. Para os experimentos de estimulação e inibição nos grupos VIII, IX, X, no 21<sup>o</sup> dia, foi colocado uma cânula na PAG. Foram observados comportamentos espontâneos em campo aberto e comportamentos induzidos pelos testes térmicos. Nos grupos IV a VII, foram administradas por via oral gabapentina, vigabatrina, lamotrigina e por via intramuscular, morfina. Nos animais dos grupos VIII, IX e X, foram microinjetadas PAG, morfina, morfina/naloxona e xilocaína. Os resultados mostraram que a gabapentina, vigabatrina, lamotrigina e morfina reduziram significativamente os comportamentos coçar-se e morder-se, assim como, reverteram a alodinia e hiperalgesia ao estímulo térmico. Quando foi administrada morfina na PAG, observou-se redução dos comportamentos de coçar-se e morder-se, o que foi revertida pela naloxona. Em relação à xilocaína, observou-se que os animais mantiveram os comportamentos espontâneos de dor. Pode-se concluir com os resultados que os comportamentos sugestivos de dor crônica (coçar-se e morder-se) são inibidos por fármacos gabaérgicos e bloqueadores de canais de cálcio e sódio e ainda através de estimulação da PAG, além disso a inibição da PAG mantém esses comportamentos, dessa forma, reforçando a interpretação desses comportamentos como sugestivos de dor neuropática crônica.

## **Abstract**

Anatomical-behavioral-pharmacological correlation of the parameters of experimental chronic neuropathic pain.

Pain is a very common symptom in patients. It may involve somatic, visceral and neural structures. Neuropathic pain may be chronic with undefined mechanism and that is a challenge for therapy. With the aim of contributing to understand mechanisms and rational therapy for chronic neuropathic pain, we developed this work in order to do an anatomo-pharmacological-behavioral correlation (1) by quantifying spontaneous and induced behaviors, (2) administrating drugs with action on the GABA system,  $\text{Ca}^{++}$  and  $\text{Na}^+$  channels and (3) stimulating and inhibiting the periaqueductal region (PAG). For this, 75 Wistar male and female rats, divided into 10 groups, were used. As model of neuropathic pain, the constriction of sciatic nerve was used. The rats were observed during 30 days and, at the 31st day, drugs were administered. For stimulation and inhibition of the PAG, a cannula was inserted in it (Groups VII, IX and X of rats). The spontaneous behaviors were observed in open field and thermal tests were carried out to induce pain behaviors. The pharmacological tests with gabapentin, vigabatrin, lamotrigin and morphine were carried out in Groups IV to VII. The stimulation with morphine and inhibition with morphine/naloxone and lidocain in the PAG were carried out in Groups VIII, IX and X of rats. The results showed that gabapentin, vigabatrin, lamotrigin and morphine decreased significantly the scratching and biting behaviors, as well as reverted allodynia and hyperalgesia. In addition, morphine administered in PAG reduced significantly the scratching and biting behaviors, and this effect was reverted by naloxone. Lidocaine, in its side, did not change the increased scratching and biting behaviors. Our results may conclude that the behaviors suggestive of chronic neuropathic pain (scratching and biting) are inhibited by drugs with gabaergic action, blocking effect on  $\text{Ca}^{++}$  and  $\text{Na}^+$  channels and through PAG stimulation with morphine, as well as PAG inhibition with morphine/naloxone and lidocain. These results reinforce the interpretation of these behaviors as suggestive symptoms of chronic neuropathic pain in animals.

## 1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática é um problema comum na clínica. Faz parte de várias síndromes neurológicas e representa cerca de 25% dos pacientes vistos em grandes clínicas de dor. Segundo Bennett, em 1994, estima-se que afeta 1,55 da população. A dor neuropática é uma freqüente complicação de traumas acidentais, cirurgias e doenças que afetam o sistema nervoso central ou periférico.

Os mecanismos relacionados a dor neuropática não são completamente esclarecidos, mas experimentos em animais de laboratório indicam o envolvimento da sensibilização de neurônios aferentes periféricos e espinhais (CAMPBELL, 2001; KOLTZENBURG; SCANDDING, 2001; ZIMMERMANN, 2001).

Um dos importantes desafios para a compreensão da terapêutica da dor neuropática vem da dificuldade de compreender os mecanismos subjacentes, tanto periféricos como centrais. Acrescido a isso, têm que ser considerado as mudanças dinâmicas dessas estruturas periféricas e centrais em consequência da neuroplasticidade. Esse fenômeno pode levar à diversidade de mecanismos ao longo da evolução temporal da condição. Nesse contexto, receptores de membrana e canais iônicos, igualmente, podem sofrer diversidade, tornando assim a intervenção terapêutica caótica e imprevisível dentro da bruma de sintomas inespecíficos.

Considerando a importância de novas pesquisas com o intuito de explicar os mecanismos envolvidos na dor crônica neuropática e sua terapêutica, procuramos durante minha dissertação de mestrado (ALVES *et al.*, 1997) iniciar um estudo sobre o efeito da vigabatrina, uma droga gabaérgica, sobre a dor neuropática crônica experimental. Ao analisar essa droga e compará-la a vários outros anticonvulsivantes, verificamos a necessidade de trabalhar muitos outros pontos relacionados com a dor neuropática crônica e com isso contribuir para uma melhoria nos conhecimentos dos mecanismos que envolvem esse tipo de dor.

Portanto, dando continuidade a essa linha de pesquisa e querendo responder a outras questões relacionados aos mecanismos de desenvolvimento de dor crônica e seus tratamentos desenvolvemos esse trabalho de tese de doutorado abordando duas grandes questões:

1. A participação do sistema GABAérgico e dos canais iônicos na analgesia em modelo de dor neuropática crônica através de ferramentas

farmacológicas e seus efeitos sobre os comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental;

2. A manipulação anatômica de áreas analgésicas centrais através de ferramentas farmacológicas para verificar o efeito sobre comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental com o intuito de confirmar o significado desses comportamentos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Conceito de dor e seus componentes associados

A *International Association for the study of Pain* (IASP) definiu dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual presente ou em potencial, que é descrito como injúria” (IASP,1983). A dor envolve sensações físicas e psíquicas o que a torna difícil definir e tratá-la, sendo responsável pela maioria das queixas dos pacientes.

No início do século XXI, acumulou-se um grande conjunto de conhecimentos básicos e critérios das características neuroanatômicas e neurofisiológicas do homem e também dos animais, assim como a compreensão da fisiologia da dor. A pesquisa com animais de laboratório e a experiência com neonatos humanos mostraram, de forma clara, que em indivíduos jovens, a percepção da dor é maior, ao invés de menor, que em adultos.

Da mesma forma, é importante sabermos, que a dor não controlada não é apenas, moralmente problemática, pois sua persistência nos homens e nos animais é biologicamente prejudicial. A dor não aliviada é biologicamente ativa, causa um grande estresse, afetando numerosos aspectos da saúde física, dificultando a cura de ferimentos e diminuindo a resistência a doenças infecciosas. Um estudo comparando ratos com câncer que tiveram sua dor controlada com analgésicos e ratos com câncer com dor não controlada, mostrou que os ratos que receberam analgésicos desenvolveram menos lesões metastáticas (PAGE *et al*, 1993). A conclusão é inevitável: a dor não controlada prejudica a saúde e o bem estar e pode até mesmo, se for grave e suficiente, provocar a morte.

A Dor definida como uma experiência sensorial e emocional induz à mudança de comportamento, inclusive o comportamento social, que pode ser específico a cada animal ou espécie. O paradigma moderno da dor humana sustenta que ela é uma experiência multidimensional. Com base em estudos fisiológicos e comportamentais, Melzack e Casey (1968) propuseram que há três dimensões psicológicas da dor em seres humanos: sensitiva-discriminativa, motivacional-afetiva, e cognitiva-avaliatória. Além disto, estes autores propuseram que as dimensões podem estar correlacionadas a sistemas especializados no sistema nervoso central, dividido ao longo das linhas do sistema ascendente lateral e medial.

As dimensões sensitiva-discriminativa e cognitiva-avaliatória envolvem a identificação dos eventos sensitivos em termos de localização, tempo, intensidade e modalidade. Estas dimensões são melhor servidas pelo sistema lateral. As vias ascendentes laterais comunicam-se principalmente com o tálamo ventrobasal e o córtex somatossensitivo. As características anatômicas e fisiológicas destas estruturas permitem o rápido processamento, bem como a discriminação sensitiva, propiciando as informações necessárias para que o paciente lide prontamente com um estímulo doloroso (BOJRAB, 1996). Esse mesmo autor citou que o componente motivacional-afetivo está associado a mecanismos motivacionais e emocionais aversivos, que conduzem a comportamentos planejados para o “escape” da fonte da dor, ou para que seja diminuído seu impacto no paciente. O sistema medial comunica-se principalmente com áreas do cérebro voltadas aos aspectos motivacionais e afetivos da dor: sistemas de formação reticular, hipotálamo, tálamo medial e sistema límbico.

A dor é um dos primeiros sinais de doença. A sensação de dor depende de receptores localizados na pele e nas estruturas mais profundas. Os estímulos adequados da dor visceral são diferentes daqueles que causam dor cutânea. A pele é sensível a picadas, corte e queimadura, enquanto que a dor visceral é causada por traumatismo local de uma mucosa inflamada ou engorgitada, distensão ou espasmos de músculos lisos, e tração sobre os mesentérios. A isquemia local e contração prolongada dos músculos podem também constituir a causa da dor.

Um importante conceito a se ter em mente é que, embora o limiar da percepção da dor pareça ser constante interespecies, a real tolerância de um estímulo doloroso pode variar amplamente dentro de uma mesma espécie, e, animais, em geral, e o homem possuem limiares de dor similares, mas alguns indivíduos podem tolerar um nível mais elevado de dor que os outros, sem que sejam exibidos sintomas clínicos (KELLY, 1992).

Dado a natureza subjetiva da dor, é extremamente difícil quantificar sua percepção. Além disso, em comparação com os seres humanos, a avaliação da dor em animais é ainda mais complexa e subjetiva, em função da incapacidade dos animais comunicarem verbalmente sua dor. Fica claro, portanto, que são necessárias pesquisas adicionais nessa área para ajudar a orientar a abordagem geral dos profissionais no tratamento da dor (FOX, 2000).

## **2.2 Anatomofisiologia da dor**

### **2.2.1 Receptores de dor**

Os receptores de dor são terminações nervosas livres que possuem alguns atributos especiais. Estruturalmente, podem ser simples terminações nervosas nuas ou estruturas especializadas. Possuem campos receptores relativamente pequenos, um elevado limiar aos estímulos, e manifestam persistentes pós-descargas para qualquer estímulo nocivo supralimiar. São, também, capazes de municiar o sistema nervoso central com informações contínuas acerca da presença de um estímulo de elevada intensidade que seja lesivo ao tecido (KELLY, 1992). A lesão tecidual ativa tipos específicos de neuroreceptores, os nociceptores, que estão distribuídos por toda a pele e tecidos internos.

Os nociceptores que respondem à estimulação dolorosa estão amplamente distribuídos no organismo. São transdutores ligados a fibras do tipo A $\delta$  e C e, diferente de outros receptores, não são fibras especializadas para receber estímulos específicos podendo ser ativados por qualquer estímulo relativamente nocivo aos tecidos, tais como estímulos mecânicos (tração), térmicos (estimulados por calor ou frio excessivo) ou químicos. Uma das características mais importantes dos nociceptores é a plasticidade, definida em termos de variação na sensibilidade à estimulação (WOOLF; SLATER, 2000). Desta forma, os nociceptores que possuem limiar de excitabilidade variado respondem de forma distinta a estímulos de intensidade diferente. Os nociceptores quimiossensíveis são terminações que possuem limiar de excitabilidade elevado e só são ativados por estímulos com intensidade suficiente para produzir um grau de lesão tecidual. É importante a descrição de um nociceptor denominado “silencioso”, que não é ativo normalmente, mas que pode ser ativado em situações específicas, como na resposta inflamatória.

A sensação da dor cutânea é direcionada pela ativação de nociceptores que são responsáveis pela estimulação mecânica, térmica ou química. Diferentes subtipos de nociceptores respondem a estímulos de caráter e intensidade variáveis. Algumas fibras do tipo A delta respondem a estímulos mecânicos nocivos moderadamente intensos, sendo conhecidos como mecanoreceptores de limiar elevado, tais estruturas não respondem a estímulos químicos ou térmicos. Os nociceptores mecanotérmicos mielinizados constituem outra classe de receptores,

sendo reativos aos estímulos mecânicos e térmicos intensos. Os nociceptores C polimodais são reativos a vários estímulos, como a estimulação mecânica de alta intensidade, estímulos térmicos (a resposta máxima ocorre em níveis superiores a 45°C) e químicos. A sensibilização nociceptora por estes agentes é um mecanismo importante da dor subsequente à lesão e inflamação. Este fenômeno explica parcialmente o surgimento da sensibilidade em seguida à lesão, quando mesmo leve pressão aplicada à área pode produzir dor marcante (BOJRAB, 1996).

Os nociceptores viscerais nos órgãos torácicos e abdominais são compostos de fibras A delta e C transportadas pela inervação vagal e simpática que supre estes órgãos. Mecanoceptores nos terminais das fibras A delta e C estão presentes na musculatura lisa de vísceras ocas, funcionando como receptores do estiramento que contribuem para as sensações associadas à distensão destes órgãos. Adicionalmente, há nociceptores que inervam estas vísceras, respondendo não apenas à distensão visceral, mas também a tensão aplicada ao peritônio e à contração da musculatura lisa. Outras fibras C inervam os vasos sanguíneos, sendo ativadas pela isquemia, e as mucosas retais contém receptores que se comparam ao nociceptor C polimodal cutâneo (JESSEL; KELLY, 1991).

Os órgãos sólidos são geralmente inervados por aferentes simpáticos que inervam a serosa e a vasculatura. Mecanoceptores serosos são ativados pelo crescimento dos órgãos e normalmente são importantes nas funções reflexas. Contudo, durante a inflamação o limiar para a ativação está muito reduzido, e suas manifestações podem ser associadas à dor grave. A dor visceral é caracteristicamente difusa e de localização difícil (BOJRAB, 1996).

Malmberg-Aiello *et al.*, (1998) utilizaram um agonista seletivo para receptores histaminérgicos, tipo H<sub>1</sub> e demonstraram a atividade hipernociceptiva que foi bloqueada por pirlamina (antagonista H<sub>1</sub>), nos testes de placa quente, contorção abdominal e de pressão da pata, desta forma foi concluindo que estes receptores aumentam a sensibilidade tecidual aos estímulos lesivos. Antagonistas seletivos H<sub>1</sub> inibiram as fases neurogênicas e inflamatórias no teste da formalina (PARADA *et al.*, 2001) e em vários modelos experimentais para o gene dos receptores H<sub>1</sub> (MOBARAKEH *et al.*, 2000). Já o papel dos receptores H<sub>3</sub> na resposta inflamatória foi demonstrado em roedores, o BP 29-4, uma pró-droga da metil-histamina, que inibe o extravasamento de plasma induzido por capsaicina e edema de pata induzida por zymosan (DIMITRIADOU *et al.*, 1997). Estes efeitos foram atribuídos a

expressão de receptores H<sub>3</sub> inibitórios nas fibras sensoriais do tipo C que, em conjunto com a liberação de histamina dos depósitos de mastócitos, agem como um sistema de retro-alimentação negativo para a liberação de neuropeptídeos (DIMITRIADOU *et al.*, 1997).

### **2.2.2 Processamento medular e vias ascendentes**

O neurônio aferente primário é uma célula nervosa cujos processos conduzem os impulsos nervosos desde a periferia até o sistema nervoso central. Os aferentes primários envolvidos na transmissão dos impulsos nervosos nocivos que conduzem à percepção da dor são algumas das menores fibras mielinizadas, A delta, e algumas das fibras não-mielinizadas do tipo C. Porém, não são todas as fibras A delta e C que funcionam na produção da dor (KELLY, 1992).

As fibras nociceptivas aferentes primárias penetram na medula espinal principalmente através da raiz nervosa dorsal, embora algumas fibras penetrem através da raiz ventral. Após este percurso, as fibras atravessam a superfície medular e penetram na área superficial do corno dorsal da massa cinzenta espinal. O corno dorsal se divide morfológicamente em camadas distintas, ou lâminas, com base nas localizações dos corpos celulares, cujos dendritos se estendem até lâminas vizinhas ou distintas. Esta região se caracteriza por circuito nervoso muito complexo que inclui uma série de neurônios e mensageiros químicos. Uma forma complexa de processamento local resulta da convergência e somação das informações sensitivas, bem como das influências excitatórias e inibitórias provenientes das informações periféricas, interneurônios locais, e centros superiores do sistema nervoso central (SNC). O processamento sensitivo envolve as funções da abstração, integração, seleção e dispersão das informações. Estes processos determinam em grande parte os impulsos para as vias ascendentes e centros superiores do SNC. Além disso, parte destes impulsos deslocam-se localmente e estimulam neurônios somatomotores (arcos reflexos), bem como neurônios simpáticos pré-ganglionares (respostas reflexas segmentares autônomas). A atividade das células nesta região é plástica; a informação nociceptiva resulta em um aumento considerável na atividade do corno dorsal e nos impulsos ascendentes, que podem persistir durante dias, independentemente de alterações nas informações periféricas durante este período.

Com base nos locais de origem, área de terminação, velocidade de condução e desenvolvimento filogenético, os tratos ascendentes podem ser considerados como fazendo parte de um dentre dois sistemas fundamentais, os sistemas ascendentes lateral e medial. Tradicionalmente, as vias ascendentes têm sido ilustradas como uma ligação em série de células nervosas, incluindo o neurônio de primeira ordem (neurônio aferente primário), fazendo sinapses com um neurônio de segunda ordem, em um núcleo de conexão formado pelo corpo celular do neurônio de segunda ordem, um trato de fibras, ou via, formado pelo axônio do neurônio de segunda ordem, e em seguida um neurônio de terceira ordem, geralmente com seu corpo celular no tálamo e com seu axônio penetrando no cérebro via cápsula interna. Ocorre inibição, tanto pré como pós-sináptica, bem como excitação pós-sináptica, nos núcleos-relés. Pode-se imaginar melhor os núcleos-relés como estações de processamento (KELLY, 1992).

Cinco vias ascendentes receberam consideração como possíveis vias da dor: trato espinotalâmico lateral, trato espinotalâmico ventral, trato espinocervicotalâmico, trato espinoreticular, e sistema pós-sináptico da coluna dorsal (HASSLER, 1975). A transmissão ascendente das informações nociceptoras desde o corno dorsal pode ser facilitada ou inibida pela atividade dos eferentes originários direta ou indiretamente de centros corticais, diencefálicos, mesencefálicos e medulares. Os neurotransmissores envolvidos neste sistema são a serotonina, norepinefrina e os opióides que estão entre os melhores caracterizados dentre tais agentes, sendo úteis clinicamente na terapia analgésica (BOJRAB, 1996).

### **2.2.3 Áreas centrais envolvidas no controle da dor**

Várias estruturas supraespinhais como bulbo, mesencéfalo, tálamo, sistema límbico e córtex estão envolvidas no controle da dor. Burton (1969) descreveu neurônios do bulbo que respondiam a estímulos somáticos, ao nível do obex no vértice do ângulo caudal do assoalho do IV ventrículo (junto à Área Postrema (AP)), neurônios que respondiam a estímulos nocivos. Casey (1971) também descreveu, no gato acordado, neurônios do núcleo gigantocelular bulbar respondendo à estimulação elétrica de voltagem nociva, aplicada a nervos cutâneos. Anteriormente, havia detectado conexões entre pontos do hipotálamo lateral e a

formação reticular bulbar, quando a estimulação hipotalâmica produzia uma reação de fuga (KEENE; CASEY, 1970), confirmando os achados de Scherrer (1966).

Halpern e Halverson (1974) verificaram no gato com lesão do núcleo gigantocelular uma maior latência e limiar de voltagem para a resposta de fuga. Em 1957, Bowsher, em estudos anatômicos de degeneração ascendente das vias espinotalâmicas por cordotomias terapêuticas, relatou que o maior contingente de fibras nociceptivas atingidas correspondia ao nível bulbar (núcleos gigantocelular e central). O mesmo autor e colaboradores, em 1968, encontrou que o núcleo centro-medial do tálamo, estava relacionado com as vias nociceptivas.

No mesencéfalo, a substância cinzenta central e núcleos reticulares da rafe participam do controle da dor. Delgado; Rosvold; Looney, (1956), demonstrou a participação da substância cinzenta central na elaboração da estimulação nociva. Trabalhos subseqüentes foram desenvolvidos (LIEBESKIND; MAYER; AKIL, 1974; GIESLER; LIEBESKIND, 1976) que confirmaram a função analgésica da substância cinzenta central, não só ao nível do aqueduto, como também no ventrículo médio do prosencéfalo. Considerando-se análoga esta analgesia, em relação ao seu mecanismo e localização anatômica, aquela conseguida com a morfina e outros opiáceos, uma série de trabalhos foram realizados, injetando-se morfina, seja por via intraventricular ou diretamente na substância cinzenta central (SHARPE; GARNETT; CICERO, 1974; LIEBESKIND; MAYER; AKIL, 1974; YAKSH; YEUNG; RUDY, 1976).

Os núcleos mesencefálicos da rafe, que formam parte de um sistema neuronal serotoninérgico, também mostraram sua interação com a analgesia opiácea, já que sua lesão bloqueia a mesma e sua estimulação a potencia (KUHAR; ROTH; AGHAJANIAN, 1971; ADLER *et al.*, 1975). Yaksh; Yeung; Rudy, (1976), mostraram que a porção que determina maior analgesia é a porção ventro-lateral da substância cinzenta periaqueductal. Em relação ao tálamo várias lesões têm propostos resultados positivas no tratamento cirúrgico da dor clínica (MARK; ERVIN; YAKOLEV, 1963; NASHOLD; WILSON; SLAUGHTER, 1969; WINTHER, 1973).

Todos os estímulos nocivos ativam a formação reticular ascendente e o hipotálamo posterior. Inicialmente há uma descarga excitatória simpática. Ao mesmo tempo, há intensos fenômenos inibitórios que tendem a evitar o estímulo nocivo ou a imobilizar a área lesada ou dolorida (GELLHORN, 1967). A lesão do hipotálamo posterior, assim como a injeção de morfina nesta área, aumenta o limiar para a

reação de defesa nociceptiva (JACQUET; LAJTHA, 1973; YEUNG; YAKSH; RUDY, 1975).

A substância cinzenta central que é considerada parte da formação reticular, é um dos maiores “portões de entrada” para o sistema límbico e constitui, junto com o segmento do mesencéfalo, a área mesencefálica límbica descrita por Nauta; Kuypers, em 1958. Ela projeta para o tálamo medial e hipotálamo o qual, por sua vez, se conecta as estruturas límbicas prosencefálicas.

Segundo Melzack (1973) e Casey; Melzack (1967), as interconexões entre a formação reticular e o sistema límbico são de uma importância particular para a modulação da dor. Clinicamente, Gol (1967) obteve resultados considerados bons, através de estimulação na área septal em casos de dor clínica. Por outro lado, lesões ao nível do cíngulo (FOLTZ; WHITE, 1962), e lobo frontal (FREEMAN; WATTS, 1950; STERNBACH, 1968) também parecem atuar sobre os componentes psicológico da dor em pacientes.

Pesquisas com a modulação química-endógena da dor surgiram com o isolamento de diversas substâncias provenientes de extratos de cérebro, adeno-hipófise e outros tecidos. Elas são chamadas encefalinas, endorfinas e lipotrofinas (HUGHES, 1975; GENT; WOLSTENCROFT, 1976; MINNEMAN; IVERSEN, 1976) e atuam ao nível dos receptores opiáceos centrais.

Sterman; Clemens; Wenger, (1967), evidenciaram que o estímulo nociceptivo, além de ativar estruturas hipotálamo-mesencefálicas que iniciam respostas excitatórias, também ativam estruturas bulbares inibitórias que suprimem ou atenuam estas respostas. Estes efeitos são mediados por aferentes sensitivos viscerais que fazem sinapses ao nível do núcleo do trato solitário e, por vias descendentes prosencefálicas, a estruturas inferiores.

A estimulação adrenérgica da AP desencadearia uma seqüência neural que poderia ser assim esquematizada: os neurônios noradrenérgicos da AP excitariam o núcleo solitário e, através deste, o núcleo motor dorsal do vago que, além do mais, poderia receber o reforço de influxos inibitórios descendentes da substância cinzenta central (pois nela confluem aferências da AP) e dos núcleos da rafe. Estudos evidenciam que a AP está envolvida no mecanismo de modulação nociceptiva através da mediação  $\alpha$ -noradrenérgica. Entretanto, como a AP é desprovida de vias eferoras próprias, a ação analgésica dependeria da sua conexão com o núcleo solitário pertencente ao sistema vagal. Este núcleo, sabidamente

inibitório e ligado ao núcleo motor dorsal do vago, seria responsável pela supressão da reação de defesa. Além do mais, influxos inibitórios descendentes da substância cinzenta central e dos núcleos da rafe, reforçariam esse efeito (MENESCAL-DE-OLIVEIRA, 1980).

“Pode-se afirmar que a integridade do núcleo trato solitário (NTS) é fundamental para a obtenção do efeito anti-nociceptivo induzido pela noradrenalina (NA) aplicada topicamente. Na ausência do NTS, a NA perde sua ação analgésica e passa a estimular circuitos que reforçam a reação de defesa. A hipótese da existência de receptores noradrenérgicos na AP e NTS e suas proximidades, parece ser corroborada pelos achados” (MENESCAL-DE-OLIVEIRA, 1980).

A lesão do NTS interrompe vias não só ascendentes como também descendentes que poderiam participar da modulação nociceptiva. Neste contexto, foi descrito por Ricardo; Koh (1978) que a parte caudal do NTS possui projeções diretas para o prosencéfalo e que as ditas projeções poderiam ser de natureza catecolaminérgica. Morest, (1967), apesar de seu extensivo estudo sobre as conexões do NTS, não havia encontrado projeções do mesmo para o diencéfalo talvez devido ao método empregado. Seus estudos, entretanto, mostraram pela primeira vez que o NTS possuía conexões recíprocas com a AP, além de projeções para os núcleos: dorsal do vago, ambíguo, retrofacial e formação reticular bulbar (MENESCAL-DE-OLIVEIRA, 1980).

O fato de NA continuar a exercer sua ação antinociceptiva e ainda potenciada, na ausência de AP, mostra que o sistema inibitório do NTS ainda pode ser acionado na ausência desse mediador na AP. Nesse contexto, sugeriu-se um antagonismo funcional entre o NTS e AP, esta última opondo-se à ação moderadora do primeiro. Por outro lado, a intensificação da reação nociceptiva quando a lesão abrangia a AP e NTS poderia ser interpretada como uma resposta de liberação da reação de defesa na dependência da estimulação de estruturas próximas ao assoalho do IV ventrículo e que participariam da integração da reação aversiva.

O retorno da analgesia após a secção do funículo lateral dorsal indica, entretanto, que outros sistemas reguladores espinhais podem estar envolvidos. Além disso, vias multissinápticas complexas entre mesencéfalo, bulbo caudal e medula espinhal estão implicados em respostas gerais de inibição descendente. A ação antinociceptiva observada em experiências com aplicação de 5-HT no óbex, embora

curta e pouco intensa, sugeriria que vias serotoninérgicas ao nível da AP chegariam a ativar as vias serotoninérgicas do sistema da rafe.

A região periaqueductal (PAG) se refere a uma região média do cérebro que circunda o aqueduto cerebral, no mesencéfalo. Os substratos neurais têm um papel fundamental na interação das respostas somáticas e autonômicas em relação às reações de defesa. A PAG exerce controle sobre várias funções, incluindo modulação da dor, analgesia (REYNOLDS, 1969), respostas autônomas (LOVICK, 1991), vocalização (JÜRGENS; PRATT, 1979). As maiores projeções descendentes da PAG consistem predominantemente da direita ipsilateral do mesencéfalo e ponte e terminações dos núcleos cuneiformes, núcleo parabraquial, núcleo do trato solitário e ponte lateral do tegumento. Porém, na projeção ventro-lateral da PAG há preferencialmente projeções do núcleo rafe magno, núcleo rostro-ventro-lateral reticular e núcleo paragigantocelular lateral (CAMERON *et al.*, 1995).

## **2.2. Teorias da Dor**

Várias teorias sobre a dor foram descritas até hoje. Entre elas estão a teoria denominada de Tradicional, onde acredita-se que se houver um estímulo na pele esse irá para uma área específica no cérebro. A teoria da doutrina das energias nervosas específicas relata que os nervos sensitivos são os únicos responsáveis pela transmissão das informações ao cérebro e somente lá ocorre uma avaliação sobre a qualidade das sensações. A teoria da intensidade relata que se fosse provocado um estímulo sensorial de qualquer natureza com intensidade suficiente esse provocaria um estado doloroso. Já na teoria da especificidade ressalta a existência de um receptor específico para cada tipo de estímulo, calor, frio, tato e dor na pele.

Porém em 1965, surgiu a teoria do portão espinhal, que atualmente é a mais aceita pelos pesquisadores e proposta por Melzack e Wall (1965). A teoria relata sobre o controle da dor através de uma comporta espinhal e envolve três princípios fundamentais: (1) A chave para o sistema de ponte é a substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal. Este sistema modifica todos os impulsos aferentes para a medula antes que influenciem as células T, que são as primeiras células de transmissão central; (2) As células T são responsáveis pela estimulação do sistema de ação, que se constitui na experiência integral da dor; (3)

O sistema da coluna dorsal atua como disparador do controle central, que ativa os processos seletivos no interior do cérebro, os quais, por sua vez, ativam o sistema de controle em comporta. Essa teoria sugere que a dor real sentida como resultado do estímulo depende não só da força e natureza do estímulo, mas também da atividade concorrente que precedeu o estímulo, e do equilíbrio entre os estímulos das fibras calibrosas e fibras delgadas.

As fibras de grande diâmetro A alfa e A beta (somáticas não-nociceptiva) estimulam as células T, mas simultaneamente um mecanismo retroativo negativo estimula neurônios inibitórios da substância gelatinosa para inibir as células T. As fibras da dor de pequeno diâmetro também estimulam as células T, e ao mesmo tempo inibem os neurônios inibitórios da substância gelatinosa em sua modulação das células T. Portanto, a estimulação das fibras de não-dor fecha o mecanismo de comporta da substância gelatinosa, enquanto a estimulação das fibras da dor mantém tal mecanismo aberto. É o equilíbrio entre o estímulo das fibras calibrosas *versus* fibras delgadas que determina a força dos impulsos que atingem as células T. Quando a barragem de impulsos que liberam a ponte remete a produção dos estímulos das células T para além de um nível crítico, irá ocorrer a experiência da dor.

### **2.3. Mecanismos Fisiopatológicos**

#### **2.4.1. Mecanismos periféricos envolvidos na dor**

Vários sistemas são relatados como responsáveis pelos mecanismos de dor neuropática. E os mecanismos envolvidos são bastante controversos sendo relatado que fibras sensitivas lesadas sofrem alterações gênicas decorrentes de vários processos. As fibras danificadas sofrem degeneração walleriana e ficam separadas das fontes periféricas de fatores de crescimento (McMAHON; BENNETT, 1999), o que leva a alterações gênicas no corpo celular, que vão se expressar por alteração do tipo e nível de neurotransmissor ou modulador tais como diminuição da substância P e BDNF em fibra C e aumento de galanina e substância P em fibras A (MALCANGIO *et al.*, 2000), o que parece ser importante para o processo de sensibilização central (WOOLF; SLATER, 2000). Outras alterações envolvem a *up-regulation* de receptores VR1 e P2X<sub>3</sub> e de canais de sódio do tipo III ou Na V 1.3, Na

V 1.4, Na V 1.7, Na V 1.8 SNS e Na V 1.9, o que pode explicar a atividade ectópica nas fibras danificadas.

Os neurônios sensitivos poupados, entretanto, são alvo de alterações gênicas, em vista do fato de existir menor competitividade por fatores de crescimento na periferia, e assim, esses fatores podem representar fatores-gatilho para a expressão de alterações gênicas. Desse modo, um aumento de disponibilidade de NGF leva a maior liberação de substância P pelas fibras C, *up-regulation* de receptores VR1 e P2X<sub>3</sub> (FUKUOKA; KONDO; NOGUCHI, 2000) e, em menor proporção, de canais de sódio apenas do tipo III ou Na V 1.8 (BOUCHER *et al.*, 2000).

Em relação aos sistemas envolvidos, estudos em humanos indicam que o sistema nervoso simpático está envolvido na geração da dor neuropática, porém não se conhece exatamente o mecanismo. Kim; Yoon; Cheng, (1997), encontrou diferenças não significativas na redução da alodinia mecânica e térmica depois da simpatectomia, deixando dúvidas sobre o envolvimento do sistema nervoso simpático como único no processo de dor. Os neurônios nociceptivos primários são ativados e possivelmente sintetizam e liberam norepinefrina, há com isso aumento da excitabilidade, aumento do fluxo sanguíneo e aumento do fluxo de células inflamatórias que influenciam na excitabilidade dos nociceptores. A excitabilidade dos nociceptores pode modular diretamente a liberação de moléculas nos neurônios pós-ganglionares simpáticos (McMAHON, 1996; WOOLF, 1996; JÄNING; HÄBLER, 2000).

A interrupção do nervo simpático na extremidade afetada tem sido usada no tratamento de certas síndromes de dor por muitos anos. Estas síndromes incluem as síndromes complexa da dor regional (CRPF tipo I, antigamente a distrofia simpática reflexa, e tipo II, antigamente causalgia), neuralgia pós-traumática, dor do membro fantasma e *Hesperes zoster aguda*. Pacientes com CRPS, e particularmente com CRPS-I, acompanha mudanças que são dependentes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), como regulação anormal do fluxo sanguíneo e exudação, edema no tecido subcutâneo e pele.

Um efeito dual parece variar de acordo com o receptor simpático avaliado. Assim, a ativação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos parece induzir um efeito antinociceptivo (REDDY; MADERDRUT; YAKKSH, 1980; OSSIPOV; SUAREZ; SPAULDING, 1988; PENG *et al.*, 1992; FAIRBANKS *et al.*, 2002) ao passo que

efeito similar pôde ser demonstrado com o bloqueio da terminação simpática ou dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Estudos prévios demonstram que a ativação de  $\alpha$ -2 adrenoreceptores no nível espinhal, exerce algum efeito nociceptivo na dor neuropática (YAKSH, 1999). Nakamura; Lico (1986) relataram que a simpatectomia era usada desde a II Guerra Mundial para tratamento de alguns tipos de dor, mas outros autores reportaram dados apontando para uma direção oposta mostrando redução da resposta inflamatória por catecolaminas em modelos de permeabilidade vascular em camundongos e no edema de pata em ratos (GREEN, 1972; O'DUFFY; CHAHL, 1979). Os dados relatados pelos vários autores permitem considerar que, de fato, o sistema simpático parece ativo em ambas as situações.

O mecanismo através do qual ocorre esta mediação simpática não é totalmente claro, mas há algumas teorias. Segundo Janig; Levine; Michaelis, (1996) na lesão parcial ou completa de terminações nervosas ocorreria a plasticidade neuronal que resultaria em novas conexões químicas com neurônios aferentes que seriam responsáveis pela sensibilização/ativação dos neurônios aferentes primários através das terminações simpáticas. Outro provável mecanismo seria a sensibilização direta de terminações nociceptivas em condições inflamatórias, corroborando relatos anteriores (LEVINE *et al.*, 1986).

Um outro provável mecanismo envolvido na nocicepção é a antinocicepção colinérgica que foi mostrada em diferentes modelos de resposta álgica. Este efeito foi confirmado com o bloqueio da analgesia periférica da acetilcolina através da administração, no modelo de hiperalgesia induzida por carragenina ou prostaglandina, de L-NMMA, inibidor da síntese de Óxido Nítrico (NO), ou azul de metileno, antagonista de cGMP, e foi potencializado com MY 5445, inibidor de fosfodiesterase. Este conjunto de dados levou os autores a sugerirem que a analgesia periférica por acetilcolina envolve a ativação da via L-arginina: NO: cGMP (DUARTE; LORENZETTI; FERREIRA, 1990).

A participação do NO nos mecanismos centrais de modulação da resposta nociceptiva foi avaliada e demonstrou-se que, em modelo de dor neuropática induzida pela compressão de terminações nervosas espinhais, a administração de L-NAME suprime a alodínia mecânica e térmica bem como reduziu o estresse induzido pelo frio. A administração de D-NAME, estereoisômero inativo de L-NAME, ou solução salina, não alteram o comportamento nociceptivo (YOON;

SUNG; CHUNG, 1998). De modo similar, foi demonstrada a expressão local de Óxido Nítrico Sintetase (NOS) na dor neuropática induzida por constrição em terminações nervosas (LEVY; ZOCHODNE, 1988); LEVY; HOKE; ZOCHODNE, 1999).

A injúria de nervos periféricos freqüentemente está associada a dor neuropática, os mecanismos envolvidos são complexos e pouco conhecidos. As anormalidades provocadas pelo dano nos aferentes primários exercem um importante papel no desenvolvimento e manutenção do estado de dor neuropática, isto evidencia que mudança no sistema nervoso central é também importante (CODERRE *et al*, 1993). Várias mudanças ocorrem no corno dorsal após a injúria nervosa e isso contribui para dor neuropática.

#### **2.4.2 Mecanismos centrais de dor**

Os mecanismos envolvidos na sensibilização central inclui alterações eletrofisiológicas que são expressas por atividade elétrica contínua anormal (WALL; GUTNICK, 1974). Essa atividade elétrica anormal origina-se após lesão neural em neurônios aferentes axotomizados (DEVOR; SELTZER, 1999) que pode induzir sensibilização central (CODERRE *et al.*, 1993). Entretanto, o comprometimento paralelo de fibras A $\beta$  parece ser importante para a manutenção da sensibilização central (BOUCHER *et al.*, 2000). Por outro lado, fibras A $\beta$  poupadas podem participar do processo de sensibilização devido ao fato de estarem mais expostas aos fatores de crescimento mais disponíveis na periferia, levando à expressão de maior atividade elétrica espontânea nessas fibras (MICHAELIS; LIU; JANIG., 2000). Além disso, tal atividade elétrica espontânea parece existir também em aferentes não-mielinizados (fibras C) (ALI *et al.*, 1999).

Existe uma similaridade entre os mecanismos envolvidos na resposta algica central e a periférica, de modo que há o envolvimento de vários mediadores como substância P, glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), óxido nítrico, metabólitos do ácido araquidônico e aminas biogênicas (serotonina e histamina), apontando para várias possibilidades de interferência terapêutica.

Os aminoácidos excitatórios, particularmente o glutamato, são liberados por fibras aferentes primárias e tem importante papel nos mecanismos centrais de

transmissão da resposta álgica. Vários receptores e subtipos estão envolvidos, mas, os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) são os que mais têm atraído a atenção, pois foi demonstrado que eles são importantes nos eventos sinápticos que levam a sensibilização central e hiperalgesia (URBAN; GEBHART, 1999). A ativação dos receptores de NMDA leva a entrada de cálcio em neurônios que, então, passam a produzir outros mediadores através do aumento da atividade enzimática. Há o aumento da expressão de NOS e, conseqüentemente o aumento da síntese de óxido nítrico, que age como mediador exacerbando a transmissão álgica e a ativação de fosfolipases, que induzem aumento da produção de prostanóides, este último justificaria a ação central dos antiinflamatórios não-esteroidais.

Um outro sistema envolvido na sensibilização central é o sistema GABAérgico. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório da lâmina superficial do corno dorsal e claramente exerce um papel importante na regulação da transmissão noceptiva. É sintetizado pela enzima ácida glutamino-descarboxilase (GAD) e duas isoformas da enzima que diferem molecularmente (GAD65 e GAD67) tem sido identificada (MARTIN; TOBIN, 2000). A aplicação local de antagonista do receptor GABA<sub>A</sub>, bicuculina (da glicina e a estriquina), no cordão espinhal em ratos produz o comportamento de alodínia tátil (YAKSH, 1989) e pode com o estímulo mecânico produzir flexão reflexa (SILVILOTTI; WOOLF, 1994). Ibuki *et al* (1997) e Eaton *et al* (1998) reportaram uma queda drástica do GABA no corno dorsal no modelo de injúria por constrição crônica, isso ocorre no modelo de ligadura do nervo ciático.

Ralston *et al* (1997) encontrou a redução substancial no número de ambos os neurônios imunoreativos-GABA no corno dorsal no modelo de dor neuropática. Isso envolve a ligadura parcial do nervo ciático (SELTZER *et al*, 1990), mas Castro-Lopes *et al* (1993) reportaram uma modesta redução no número de neurônios imunoreativos-GABA após transfixação desse nervo. Isto tem sugerido um aumento na atividade aferente primária nos modelos neuropáticos que resulta na citotoxicidade dos neurônios da lâmina superficial do corno dorsal (SUGIMOTO *et al*, 1990) e isto pode contribuir para redução dos neurônios gabaérgicos.

Moore *et al* (2002), em estudos eletrofisiológicos, evidenciaram que a inibição gabaérgica nos neurônios da lâmina II é reduzida nos dois modelos de dor neuropática: modelo de injúria por constrição crônica e injúria do nervo (DECOSTERD; WOOLF, 2000). Estes mesmos autores reportaram a redução de 20-

40% dos níveis de GAD65 e mudanças na GAD67, no corno dorsal ipsilateral de ambos os modelos de injúria por constrição crônica. No entanto, Somers e Clemente (2002), não encontraram mudanças significativas no GABA e glicina em preparação sináptica no corno dorsal no modelo da injúria da constrição crônica. Kim e Chung, em 1992, encontraram evidências de aumento da inibição gabaérgica dos neurônios do corno dorsal no modelo de ligadura do nervo espinhal de dor neuropática. Está claro que existem várias discrepâncias em relação aos diferentes grupos sobre a possibilidade do envolvimento do GABA na dor neuropática.

A redução na proporção de neurônios da lâmina I-II exposto na reatividade ao GABA e glicina do lado ipsilateral do corno dorsal no modelo da injúria por constrição crônica leva a hiperalgesia térmica. Isso é determinado pela diminuição no neurônio da região do corno dorsal no modelo da injúria na constrição crônica (SUGIMOTO *et al*, 1990; WHITESIDE; MUNGLANI, 2001; MOORE *et al*, 2002).

Polgár *et al* (2003) sugeriram que os efeitos da dor neuropática podem ser causados por uma redução nos axônios gabaérgicos e por depleção do GABA nos terminais axônicos. No entanto, esse mesmo estudo sugere que uma substancial redução dos neurônios gabérgicos pode não ocorrer no modelo da injúria por constrição crônica.

## **2.5. Aspectos Clínicos**

### **2.5.1. Classificação da dor**

Existem várias formas de se descrever a dor, podendo ser descrita de acordo com o local de origem ou suas características temporais (GIGLI, 1999). Podendo ainda, serem divididas de acordo com sua intensidade e duração, em dor aguda e dor crônica.

#### **2.5.1.1. Local de origem da dor**

2.5.1.1.1. Dor somática: é originada na pele, músculos, ossos e outros tecidos do organismo;

2.5.1.1.2. Dor visceral: é originada nos órgãos internos dos organismos, como trato gastrointestinal, trato respiratório, sistema cardiovascular, sistema urinário, sistema reprodutivo, etc;

2.5.1.1.3. Dor neurogênica: é originada no sistema nervoso, manifestando-se como uma desordem de processamento da atividade neuronal.

## **2.5.1.2. De acordo com a intensidade e duração:**

### **2.5.1.2.1. Dor aguda**

A dor aguda é útil e cumpre uma função de preservação. Pode causar grande sofrimento e gerar grande limitação funcional. Possui um início bem definido e está associada aos sinais físicos do sistema nervoso autônomo, como taquicardia, hipertensão, ansiedade, sudorese, agitação psicomotora, dilatação da pupila e palidez (LICO, 1979). A dor aguda pode ser explicada em termos de função e estimulação excessiva que dá origem a uma sensação intensa e desagradável. Tem a função de alerta, vem em seguida a uma lesão tecidual, é rápida, permite ao indivíduo evitar lesões graves. Normalmente se tem conhecimento de sua etiologia e fisiopatologia, é de fácil diagnóstico e cura com o desaparecimento das lesões apresentando uma terapêutica eficiente. Pode ser ainda dividida em dor aguda recorrente que é um termo que pode ser utilizado para descrever dor prolongada, como em casos de câncer, que possui uma causa definida e episódios repetidos de dor aguda, dor abdominal aguda que causa postura anormal, dor aguda súbita geralmente está associada a fraturas, ruptura ou torção de órgãos viscerais ociosos, inflamação aguda ou perda súbita de sangue de um órgão.

### **2.5.1.2.2. Dor Crônica**

Embora não induza o indivíduo a uma reação defensiva a fim de afastar ou eliminar o agente nocivo, a dor crônica gera acentuado estresse. A dor crônica é inútil e incapacitante. Pode causar sofrimento e gerar limitação funcional, especialmente aquela de longa duração e com componente central dominante, apresenta maior dificuldade de tratamento.

A maioria dos estados de dor crônica está associado a alterações graves das vias de condução fisiológica normal, que originam a hiperalgesia, uma resposta aumentada a um estímulo doloroso, e a alodínia, que se caracteriza por uma resposta dolorosa a um estímulo não-nocivo, ou espasmos espontâneos de dor sem qualquer estímulo desencadeante (WOOLF; THOMPSON, 1991; WOOLF; MANNION, 1999).

A dor crônica supera o tempo de seis meses e seus mecanismos não estão bem esclarecidos, o que dificulta uma terapêutica adequada e eficiente (KUPERS, 1994, GILDENBERG; DEVAUL, 1985). Persiste além do tempo esperado de cura e geralmente não pode ser atribuída aos efeitos de uma lesão específica, apresentando ou não um início bem definido.

A dor crônica leva os pacientes a mudanças emocionais e vegetativas que influenciam nos comportamentos, trazem repercussões de ordem social e econômica para a família e a sociedade. Os sinais de dor crônica são mudanças no comportamento e disposição funcional, sinais de depressão, perda da libido, perda de peso, interferência no sono.

#### **2.5.1.2.3. Dor Neuropática crônica**

Do ponto de vista orgânico a dor crônica é causada por processos patológicos envolvendo estruturas somáticas (dor nociceptiva) ou sistema nervoso periférico (nervos, gânglios e raízes) e sistema nervoso central (medula, tálamo e córtex) ou ambos. A dor neuropática é resultado de lesões diretamente no sistema nervoso central e periférico (DEVOR; SELTZER, 1999).

A dor neuropática tem não apenas a sintomatologia diversa, mas as etiologias são abundantes, incluindo câncer, artrite, doenças vasculares, traumatismos (KUPERS, 1994), neuropatias diabéticas e alcoólicas, neuromas, causalgia, dor do membro fantasma, síndrome talâmica, etc. É circundada por um número variado de síndromes de dor, no entanto, tem em comum a presença de hiperalgesia e/ou alodinia, dor espontânea e paraestesia (BENNETT, 1994), sugerindo que existem mecanismos fundamentais que são comuns nas diferentes síndromes (WOOLF; MANION, 1999).

A resposta neurobiológica do nervo injuriado é expresso com alterações do canal do sódio nos neurônios centrais e periféricos, e é considerado

como disfunção do sistema nervoso. É evidente a sensibilização dos aferentes primários nos pacientes com dor neuropática, isso é comprovado com pacientes que apresentam neuralgia pós-herpética (ROWBOTHAM *et al.*, 1998), mas também nos estados de dor nociceptiva em artrite reumatóide.

Os pacientes que apresentam dores neuropáticas parecem não responder aos opióides e as intervenções neurocirúrgicas ablasivas tem um efeito transitório (KUPERS, 1994, PORTENOY, 1992).

Existem vários trabalhos objetivando determinar os mecanismos desenvolvidos nas dores neuropáticas, constando na literatura o envolvimento de vários sistemas e células. Evidências indiretas demonstram que os neutrófilos contribuem para os mecanismos periféricos da dor neuropática tendo em vista que o fator de crescimento neural (NGF) contribui para a hiperalgesia neuropática e esta hiperalgesia parece ser, pelo menos em parte, induzida por neutrófilos, embora não tendo dados quantitativos diretos a este respeito (BENNETT *et al.*, 1998; SCHULIGOI, 1998).

Os leucotrienos são conhecidos por produzir hiperalgesia em animais (LEVINE *et al.*, 1984) e humanos (SOTER *et al.*, 1983) e parece desempenhar um importante papel na manutenção de longas e duradouras respostas nociceptivas (TONUSSI; FERREIRA, 1999). Os neutrófilos endoneurais podem agir no sítio da injúria nervosa para induzir hiperalgesia diretamente, através da liberação de mediadores que sensibilizam ou ativam nociceptores aferentes, e também podem agir indiretamente, induzindo a liberação de mediadores algogênicos de outros tipos celulares. Entre eles o produto dos neutrófilos 8R,15S-diHETE, leucotrieno que sensibiliza aferentes nociceptivos primários (WHITE *et al.*, 1990) e induz hiperalgesia quando injetado intradermicamente na pata de ratos (LEVINE *et al.*, 1986). A participação de prostaglandinas (MALONEY *et al.*, 1998; FASANO *et al.*, 1998), superóxido (KHALIL *et al.*, 1999; LIU *et al.*, 2000), PAF (FAZAL *et al.*, 2001; KUIJPERS *et al.*, 2001) e óxido nítrico (LIN *et al.*, 2001; FRANCO-PENTEADO *et al.*, 2001), segundo esses autores não pode ser descartada.

## **2.6. Modelos animais de dor**

Ao longo dos anos muitas pesquisas têm sido realizadas objetivando desvendar os mecanismos que envolvem a dor neuropática crônica, para com isso

aliviar e/ou cura-la. Para tentar compreender esses mecanismos muitos modelos animais foram desenvolvidos. Os modelos humanos permitem medir a dor evocada e espontânea através de escalas de dor. Porém, são limitados, pois restringem os processos invasivos e farmacológicos.

Considerações éticas e práticas permitem o estudo de patologias que afetam os seres humanos apenas em modelos experimentais desenvolvidos em animais de laboratório. Os modelos até agora desenvolvidos se dividem em nociceptivos e neuropáticos.

Nos modelos animais de dor crônica, detectam-se sinais da mesma através das mudanças de vários comportamentos (MORTON; GRIFFITHS, 1985). Os modelos de poliartrite adjuvante e sua variante, a monoartrite adjuvante, representam os modelos de dor crônica nociceptiva (DE CASTRO-COSTA *et al.*, 1981). Esses modelos nos permitem estudar as dores nociceptivas, enquanto que as dores neuropáticas são estudadas por vários outros modelos tais como: o modelo de ligadura parcial do nervo ciático que foi desenvolvido por Seltzer *et al.*, 1990, e consiste em ligar fortemente um terço à metade do nervo ciático por meio de uma sutura com fio de seda, criando assim uma desnervação parcial. Decosterd e Woolf (2000) desenvolveram uma variante desse modelo ligando um ou mais dos ramos do nervo ciático, restringindo assim a área de inervação. Porém, o principal modelo utilizado atualmente é o modelo desenvolvido por Bennett e Xie, em 1988, que mais tarde foi modificado por Seltzer *et al.*, em 1990, que consiste na constrição crônica do nervo ciático. Nesse modelo, as ligaduras são frouxas em torno do terço médio do nervo ciático, levando assim à restrição parcial do fluxo sanguíneo superficial e o edema do nervo, levando ao aparecimento de alodínia, hiperalgesia e disestesia (ATTAL *et al.*, 1990; JAZAT; GUILBAUD, 1991; KUPERS *et al.*; 1992). Também nesse modelo, verificou-se maior incidência de comportamentos auto-digiridos notadamente, o coçar-se (*scratching*) que se destacou como um possível parâmetro de dor crônica mais fácil de ser identificado e quantificado (DE CASTRO-COSTA *et al.*, 1987; KUPERS *et al.*, 1992). O modelo do neuroma (WALL *et al.*, 1979), da rizotomia dorsal (BASBAUM, 1974; LOMBARD *et al.* 1979) e o modelo desenvolvido por Kim e Chung (1992), onde é feita uma ligadura de um ou dois nervos espinhais (L5 ou L5 e L6) distalmente nos gânglios dorsais, levando à degeneração de cerca de 50% das fibras do nervo ciático são pouco utilizados tendo em vista os vários

problemas que surgiram durante o seu desenvolvimento. Esses modelos levam ao desenvolvimento de hiperalgesia mecânica, térmica e alodínia ao frio.

## 2.7. Comportamentos animais de dor

Os animais respondem de formas diferentes aos diversos tipos de dor. E essas respostas estão ligadas as estruturas cerebrais envolvidas. Vários estudos têm relatado que diferentes estruturas do sistema nervoso central são ativadas durante os diferentes estados de comportamento defensivos.

Em estados de dor os animais apresentam choramingos, uivos ou gemidos e expressam dor pelo desuso de um determinado membro, pela relutância em se deslocar, por uma atividade menor que a usual, pela presença do comportamento de limpar-se, coçar-se e lambe-se (comportamento auto-dirigidos). Na maioria das espécies, (aves, mamíferos, etc.), esses comportamentos tem características fásicas, são rápidos e repetidos várias vezes durante o período de atividade desses animais e tem como objetivo diminuir o estresse.

Os comportamentos de alimentar-se, beber, dormir, lambe-se, coçar-se e comportamentos sexuais são dados que dá condições para análise das funções normais do organismo animal. Mudanças significativas nesses comportamentos podem ser produzidas em animais que apresentam dor severa e persistente.

O comportamento de coçar-se (*scratching*), sugestivo de dor crônica tem sido observado nos modelos utilizados para o estudo de dor crônica e nesses apresentaram-se aumentado de modo significativo (DE CASTRO-COSTA, 1981; 1987; KUPERS, *et al.*, 1992; MOURA *et al.*, 1995; SANTOS *et al.*, 1995; ALVES *et al.*, 1997). Nesses mesmos estudos várias manipulações farmacológicas foram realizadas. As drogas como a morfina, o baclofen, a vigabatrina, carbamazepina, entre outras empregadas nesses estudos apresentavam ação analgésica e conseguiram diminuir esse comportamento, tendo sido caracterizado o seu efeito analgésico indicando que esse comportamento denota a presença de dor crônica.

Na Artrite adjuvante e a sua variante foi observado comprometimento dos sistemas articular, gastrointestinal, ocular e genito-urinário. Os animais apresentam vocalizações espontâneas, dificuldade em movimentar-se, em limpar-se, perda de peso e preferência por líquido analgésico, além do aumento significativo do comportamento de coçar-se (*scratching*) (DE CASTRO-COSTA *et al.*, 1981; 1987).

Vários são os fatores que sugerem que o coçar-se (*scratching*) é um sinal de dor crônica. Sweet (1981) e De Castro - Costa *et al.*, (1981, 1987), observaram em ratos artríticos um significativo aumento desse comportamento, o qual era inibido pela morfina e acetilsalicilato e não por antihistaminicos excluindo, portanto prurido. Kupers *et al.*, (1992), fez análise sobre os comportamentos espontâneos no modelo de dor neuropática, onde comprovou que o coçar-se apresentou-se aumentado sendo esse aumento revertido pela morfina e pela estimulação central.

. Autotomia após a ligação e transficção do nervo ciático tem sido relatado nos animais que apresentam dor neuropática crônica (WALL *et al*, 1979). Repetidas aplicações intraperitoneais de guanetidina por diferentes dias reduzem significativamente a autonomia (WALL *et al*, 1979). Coderre *et al* (1986) ao utilizar guanetidina em animais com ligação e transficção do nervo ciático valorizam significativamente o comportamento de autotomia.

A dor é uma experiência individual e o quanto dessa experiência se traduz em um comportamento observável e mensurável depende de vários fatores (ESPEJO, 1994). O conhecimento do comportamento normal de um determinado animal, o conhecimento do comportamento da espécie, experiências e atitudes observacionais frente à dor e ao comportamento doloroso, tudo isso exerce influência sobre como um observador julga ou dimensiona a dor de um animal. O consenso geral entre os pesquisadores que usam métodos para aferir a dor é que a observação comportamental é uma ferramenta útil para distinguir entre a ausência de dor e dor moderada ou grave. Quando se aplica uma padronização rigorosa (único observador, uso de filmes em vídeo, medidas quantitativas) os métodos comportamentais poderão distinguir entre níveis menores e maiores de dor.

A indução da atividade anormal é observada nos pacientes e estes podem mostrar-se reclusos, abandonando seu ambiente. Frequentemente mostram-se inativos, prestam pouca atenção aos estímulos ambientais e podem estar apáticos, letárgicos ou deprimidos. No outro extremo, alguns animais parecem estar intranquilos, agitados ou mesmo delirantes, embora estes animais comumente pareçam também estar desinteressados com relação ao seu ambiente imediato. O ciclo normal de sono-vigília sofre rompimento (BOJRAB, 1996).

Assim, a mensuração clínica da dor depende muito da observação dos pacientes quanto a mudanças de comportamentos. Podem existir grandes variações

entre indivíduos, raças e espécies que devem ser consideradas para a interpretação correta dos sinais indicativos de dor (GIGLI, 1999).

Acredita-se que as vocalizações se encontram no topo da hierarquia das respostas comportamentais a dor. Em outras palavras, os pacientes podem não “lançar mão” das vocalizações, até que outros modos de lidar com suas dores tenham sido empregados. Em si, as vocalizações induzidas pela dor podem ser indicador bastante insensível da dor, podendo não evidenciar-se. Por outro lado, pode ser muito difícil à diferenciação acústica entre as vocalizações associadas ao surgimento do delírio de emergência durante a recuperação da anestesia geral, e as vocalizações induzidas pela dor, tornando tais vocalizações um tanto menos específicas para os pacientes no pós-operatório imediato (FOX, 2000).

A hiperalgesia induzida através da ligação de nervo ciático em camundongos mostra que ocorre acúmulo de neutrófilos nas terminações nervosas lesadas. Este fato parece guardar relação com o aparecimento da resposta nociceptiva que será atenuada após depleção de neutrófilos circulantes (PERKINS e TRACEY, 2000). É provável que o mediador químico envolvido seja o fator de crescimento neural (NGF) ou LTB<sub>4</sub>. Estas considerações baseiam-se em várias evidências. O NGF mostrou-se, em outros modelos, quimioatraentes para neutrófilos tanto *in vitro* (GEE *et al.*, 1983) quando *in vivo* (BOYLE *et al.*, 1985). Também foi demonstrado o seu envolvimento na hiperalgesia inflamatória (LEWIN *et al.*, 1994; McMAHON, 1996) e hiperalgesia neuropática periférica (HERZBERG *et al.*, 1997, THEODOSIOU *et al.*, 1999). É provável que a hiperalgesia induzida por NGF seja dependente de neutrófilos circulantes (BENNETT *et al.*, 1998; SCHULIGOI, 1998).

## **2.8. Controle farmacológico da dor**

A dor em geral é um sintoma que acompanha diversas doenças sendo considerado o quinto sinal vital. Devendo, portanto, ser dado uma atenção especial ao seu tratamento. Atualmente existem vários protocolos terapêuticos recomendados de acordo com o tipo e intensidade da dor.

Os objetivos do tratamento são dois: propiciar o alívio da dor e restaurar as funções da parte ou do órgão afetado. São utilizadas modalidades terapêuticas variando entre a clínica e a cirúrgica (KELLY, 1992).

A terapêutica da dor aguda e da dor crônica tem sido um desafio na prática clínica. Nos últimos anos, equipes multidisciplinares tem atuado no diagnóstico precoce e tratamento da condição algica.

Várias explicações para o controle inadequado da dor são sugeridas, mas as principais são: dificuldades geográficas, culturais e financeiras; conhecimento limitado dos médicos e enfermeiros quanto ao tratamento da dor; doses de agentes opióides insuficientes; medo na utilização de opióides; relutância dos pacientes em tomar medicamentos e controle burocrático governamental excessivo.

Esses fatores, de maneira geral, impedem que as empresas farmacêuticas (nacionais ou internacionais), invistam de forma agressiva, a exemplo do que fazem em outros segmentos farmacológicos, na busca de drogas que ampliem o arsenal terapêutico da dor, ficando para o médico a difícil tarefa de atenuar o sofrimento do paciente.

Os medicamentos analgésicos podem ser divididos em três grupos: analgésicos narcóticos, antagonistas narcóticos e medicamentos antiinflamatórios não-esteróides. Tanto os analgésicos narcóticos como os antagonistas narcóticos são potentes analgésicos que aumentam grandemente a tolerância à dor. Os analgésicos leves ou medicamentos antiinflamatórios não-esteróides elevam o limiar da dor, mas exercem pouco efeito sobre a tolerância à dor (KELLY, 1992).

A administração de medicações analgésicas baseia-se numa “escada analgésica” conhecida por todos e proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O primeiro passo é usar um analgésico não opióide e um antiinflamatório não-hormonal. Se esse não produz efeito, um opióide fraco é somado. Se o alívio ainda não é obtido, o opióide fraco é substituído por opióide forte como a morfina ou metadona.

A inibição da produção, ou da ligação a receptores, dos algógenos pode mitigar a sensação da dor durante a lesão tecidual. Vários analgésicos operam, pelo menos em parte, por meio de ações locais na periferia. Os glicocorticóides produzem analgesia (branda), através da inibição da liberação do ácido aracdônico pelas membranas celulares, deste modo bloqueando a produção das prostaglandinas e leucotrienos. Os esteróides também reduzem a inflamação, em virtude de seus efeitos estabilizadores de membrana, que limitam os efeitos algésicos e sensibilizantes dos autacóides e da substância P sobre a vasculatura. Os medicamentos antiinflamatórios não esteróides produzem analgesia através da

inibição local da síntese das prostaglandinas, impedindo a sensibilização dos nociceptores por estes agentes (BOJRAB, 1996).

As beta-endorfinas (opióides peptídicos endógenos), agem em áreas receptoras nas membranas de células neuronais no sistema nervoso central, para produzir analgesia. Pelo menos cinco tipos de receptores opióides foram descritos: *mu*, *kappa*, *delta*, *epsilon* e *sigma*. Os opióides exercem sua ação analgésica ao ligarem-se a esses receptores.

A acupuntura é uma modalidade terapêutica que pode ter aplicação na dor. Seu mecanismo de ação é mais bem explicado pela teoria da comporta. Fibras A-beta, que são fibras mielinizadas calibrosas e de rápida condução, têm um limiar de voltagem de 0,02 a 0,04 volts. As fibras C, que são fibras não-mielinizadas, pouco calibrosas, e de lenta condução, têm um limiar de voltagem de 10 a 15 volts. Se uma agulha ou agulhas é inserida e torcida ou eletricamente estimuladas a 105 ciclos por minuto, uma barragem de impulsos A beta de não dor ascende pelos nervos periféricos até à substância gelatinosa e fecha a ponte. Os impulsos das fibras C da dor não podem passar pela ponte e portanto, não causam qualquer dor (KELLY, 1992).

Porém, um dos grandes problemas em relação à terapia da dor está nas dores neuropáticas e para essas tem sido utilizada terapia múltipla, principalmente devido ao conhecimento parcial dos mecanismos patogênicos envolvidos. Os principais instrumentos terapêuticos são constituídos de cirurgia descompressiva, termo-coagulação, anticonvulsivantes (carbamazepina, clonazepam, ácido valpróico, fenitoína), bloqueio simpático, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina ou nortriptilina), fenotiazínicos, estimulação elétrica analgésica transcutânea (ZAKRZEWSKA; PATSALOS, 1989).

A dor pode ser bloqueada em um ou mais locais ao longo da trajetória nociceptiva (recepção da dor). É provável que o conceito de “analgesia multimodal balanceada” (isto é, a administração de combinações de agentes farmacológicos atuando para prevenir a dor em pontos específicos ao longo das trajetórias nociceptivas) proporcione o alívio mais abrangente, e freqüentemente sinérgico, do sofrimento induzido pela dor. Sua implantação é melhor quando se dar atenção aos processos fisiológicos associados com o reconhecimento da dor (FOX, 2000).

Em relação às dores que tem o envolvimento do sistema nervoso simpático, duas técnicas terapêuticas são comumente utilizadas visando o bloqueio

dos nervos simpáticos: injeção de anestésico local em volta do gânglio paravertebral simpático projetado para a parte do corpo afetada (bloqueio do gânglio simpático) e a aplicação intravenosa regional de guanetidina, bretilium ou reserpina, com a extremidade isolada com um torniquete. Entretanto, intervenções com bloqueio da atividade simpática falta especificidade devido à inadequada evolução das técnicas e a necessidade de estudos com controle placebo.

Nos modelos de injúrias cutâneas o bloqueio simpático com bupivacaina não altera a dor espontânea e a hiperalgesia em contraste em pacientes com artrites reumatóides, a guanetidina, reagiu à dor e aumentou a força de beliscão e de retirada (LEVINE *et al*, 1986).

O controle espinal da dor não explica analgesias que excedem a duração do estímulo elétrico aplicado a nervos periféricos, ou da acupuntura. Também se tem conseguido alívio de dor severa em pacientes, através da estimulação de nervos somáticos, com voltagens de intensidade nociva. Nestes casos, os efeitos analgésicos duram horas, dias ou semanas, o que também colide com a teoria da comporta (MELZACK, 1973).

A dor neuropática responde pobremente aos opióides e aos antiinflamatórios não esteroidais e vem sendo tratada com drogas anti-epiléticas e antidepressivas, entretanto, ambos têm um uso limitado por seus efeitos adversos (BACKONJA, 2000; TREMONT - LUKATS *et al*, 2000).

Os anticonvulsivantes carbamazepina e a fenitoina são utilizados há alguns anos no tratamento das condições neuropáticas (SINDRUP e JENSEN, 1999) e, alguns estudos têm indicado algumas drogas anti-epiléticas como a gabapentina e lamotrigina, que tem sido efetiva no tratamento da neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e neuralgia do trigêmio (ROWBOTHAM *et al*, 1998; BACKONJA *et al*, 1998; RICE *et al*, 2001).

Os julgamentos clínicos expõem que a carbamazepina é efetiva no tratamento parcial das convulsões, e exibem seus efeitos de ação nos sítios mediadores no sistema nervoso central, causando efeitos colaterais, tais como: vertigens, sonolência, ataxia, associada a outras drogas (TECOMA, 1999). Há evidências adicionais da eficácia dessa droga em outras neuropatias dolorosas (DREYER *et al*, 2002; HAMZA; ROWLINGSON, 2002; WARD *et al*, 2002).

A gabapentina é uma droga nova, anticonvulsivante, usada de forma efetiva por via oral na terapia da epilepsia generalizada ou parcial em humanos

(GOA; SORKIN, 1993). É estruturalmente similar ao ácido gama  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), tem ação sobre os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> (SUMAN-CHAUHAN *et al*, 1993; TAYLOR, 1993, 1995). Têm ainda algum efeito sobre a liberação e degradação da GABA (GOLDLUST *et al*, 1995; SU *et al*, 1993). Não tem efeito voltagem-dependente nos canais de sódio (ROCK *et al*, 1993). No entanto, especificamente age com a subunidade dos canais de cálcio voltagem sensíveis (GEE *et al*, 1996). Tem apresentado um efeito antihiperálgico com administração central (HANESCH *et al*, 2003). Investigações eletrofisiológicas após a administração periférica de gabapentina podem modular a mecanossensibilidade (HANESCH *et al*, 2003).

Astrid e Benche (2003) reportaram os primeiros casos de exacerbação dos sintomas de miastenia, depois do uso da gabapentina. Os pacientes rapidamente se recuperaram depois da retirada da gabapentina. Isso sugere que o uso de gabapentina pode induzir miastenia grave em paciente, provavelmente isso acontece porque a gabapentina se liga a subunidade dos canais de cálcio (WIRGUIN *et al*, 1994; BONEVA *et al*, 2000). A variação do bloqueio dos canais de cálcio tem efeito na transmissão pré-sináptica neuromuscular experimental em miastenia gravis autoimune (WIRGUIN *et al*, 1994).

Uma outra droga anticonvulsivante utilizada em dores neuropáticas é a vigabatrina (Gamma-Vinyl-GABA) que foi sintetizada em 1974 (LEWIS, 1989) e teve suas primeiras provas clínicas em 1979. A vigabatrina é um análogo do GABA tem seu mecanismo de ação ligado ao aumento dos níveis desse neurotransmissor no SNC, ocorrendo isso por ser a vigabatrina um inibidor seletivo da enzima GABA-aminotransferase que é responsável pela destruição do GABA no SNC (LEPPIK; WOLF; CHONG, 1993).

A vigabatrina vem sendo utilizada desde a sua descoberta no tratamento de epilepsias parciais refratárias com resultados satisfatórios (MUMFORD, 1988). Estudos sugerem que a epilepsia parcial esteja associada a uma hipofunção do sistema gabaérgico. Isto tem sido comprovado com o uso dessa droga, já que a mesma provoca um aumento nos níveis de GABA no sistema nervoso central.

Os opiáceos também são bastante utilizados. As qualidades analgésicas do ópio já são conhecidas há cerca de 5.000 anos. Embora alguns ingredientes ativos (morfina, codeína, papaverina, e outros) tenham sido identificados no século passado, apenas nos últimos 25 anos emergiu a

compreensão mecanicista da farmacologia dos opióides. Os medicamentos opióides exercem seus efeitos através da ligação a receptores específicos distribuídos pelo sistema nervoso central.

Os opióides agem em vários subtipos de receptores opióides e cada um medeia vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opióides (*mu* e *kappa*) mediam a analgesia. Os receptores *mu* são amplamente distribuídos através do SNC, especialmente no sistema límbico (córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II IV e V do corno dorsal e na medula espinhal. Os receptores *mu* são abundantes na substância cinzenta periaqueductal do tronco cerebral e corno dorsal da medula espinhal. Os Receptores *kappa* estão presentes também nestas áreas, bem como nas camadas mais profundas do córtex cerebral. Os receptores *delta* estão distribuídos por todo o sistema nervoso central. Os receptores *delta* e *mu* podem coexistir na mesma célula, enquanto os receptores *kappa* não coexistem com qualquer dos outros receptores. Os receptores *mu* medeiam a analgesia supra-espinhal e espinhal, euforia, depressão respiratória, miose, bradicardia, hipotermia e dependência física. Os receptores *kappa* medeiam a analgesia espinhal, miose e sedação. Os receptores *delta* medeiam analgesia e potencializam a analgesia produzida por agonistas dos receptores *mu* (BOJRAB, 1996).

A analgesia profilática ou perioperatória é um importante aspecto a considerar quando se realiza uma cirurgia eletiva. Seu uso evoluiu para a administração de drogas analgésicas de 24 a até 48 horas antes da cirurgia, para minimizar o desenvolvimento de hipersensibilidade periférica e do SNC em resposta à dor que, por sua vez, previne a hiperalgesia e a alodinia (FOX, 2000). É importante salientar que a estimulação dolosa continua induz a dor crônica, que é de difícil tratamento.

A morfina é analgésico barato, potente e de uso recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o terceiro degrau da escada analgésica, isto é, no combate as dores mais intensas. A morfina foi redescoberta em 1989, quando a OMS passou a recomendar o uso de morfina oral no tratamento da dor do câncer. O uso correto pela via oral, em doses e intervalos de tempo adequados, é

capaz de resolver o problema da dor dos pacientes com câncer em pelo menos 90% deles. A morfina também está indicada no tratamento de dores agudas e intensas, como a dor da gangrena ou da crise de anemia falciforme e suas complicações. É capaz de se unir aos receptores opióides existentes no SNC, que são responsáveis por diversos mecanismos analgésicos naturais.

Além da analgesia, os opiáceos também sedam e diminuem a atenção. Estes efeitos são aditivos aos de qualquer outro psicotrópico, sedativo ou hipnótico, álcool e anestésicos gerais, podendo acarretar depressão respiratória quando associados a estes medicamentos.

A capacidade dos mecanismos endógenos, de alterar a percepção da dor, foi apreciada já há muitos anos. Em seres humanos, a dor, ansiedade, apreensão e outras emoções, bem como a atenção “prestada” a um estímulo, influenciam a experiência da dor.

Segundo Gigli (1999) um dos objetivos mais nobres da medicina é o alívio da dor e do sofrimento. Os animais, assim como os homens, sentem medo, solidão, monotonia e dor. A mesma representa essencialmente, um mecanismo de proteção do organismo e ocorre sempre que qualquer tecido é lesado. É uma sensação relativamente localizada de desconforto, sofrimento ou de insistência resultante do estímulo das terminações nervosas especializadas. Para alivia-la é necessário um conhecimento detalhado da sua fisiologia, incluindo as diferentes vias, os mediadores químicos e os tipos de receptores nela envolvidos.

Atualmente, existe uma conscientização evidente da presença potencial da dor e de suas conseqüências negativas para o bem-estar e o estado geral da saúde. Muitas pesquisas têm procurado solucionar os problemas das dores crônicas nos vários pacientes acometidos, e esforços grandiosos têm sido empregados, porém há muito a se pesquisar, pois não conseguimos ainda desvendar os mistérios que envolvem os mecanismos dessas dores tornando difícil sua quantificação e seu tratamento.

Considerando as informações citadas faz-se necessário descobrir os mecanismos envolvidos nos processos de dor neuropática crônica e para contribuir com essas descobertas procurou-se desenvolver esse trabalho, buscando consolidar parâmetros comportamentais animais nesse intuito.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral:

Fazer uma correlação anatômica, farmacológica e comportamental dos parâmetros de dor neuropática crônica experimental em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático.

#### 3.2. Objetivos específicos:

3.2.1. Reproduzir cirurgicamente o modelo de constricção crônica do nervo ciático descrito por Bennett *et al.*, em 1988;

3.2.2. Quantificar os comportamentos autodirigidos sugestivos de dor neuropática crônica experimental ao longo de 4 semanas, decorrente da constricção crônica do nervo ciático;

3.2.3. Corroborar a participação do sistema GABA na anti-nocicepção neuropática através da administração de drogas gabaérgicos, vigabatrina e gabapentina, e sua ação sobre os comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático;

3.2.4. Demonstrar a participação dos canais de sódio na dor neuropática crônica experimental através do uso da lamotrigina e sua ação sobre os comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático;

3.2.5. Evidenciar a participação dos canais de cálcio na dor neuropática crônica experimental através do uso da gabapentina e sua ação sobre os comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático;

3.2.6. Caracterizar o envolvimento do receptor morfínico,  $\mu$ , na dor neuropática crônica experimental e sua ação sobre os comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático;

3.2.7. Fazer uma análise comparativa da ação analgésica da vigabatrina, lamotrigina, gabapentina em relação ao efeito da morfina em ratos submetidos a cronstricção do nervo ciático;

3.2.8. Testar os comportamentos sugestivos de neuropática crônica experimental através de manipulação inibitória ou excitatória, respectivamente, com morfina, morfina/naloxona e lidocaína da área periaqueductal mesencefálica por técnica estereotáxica, com o intuito de corroborar a interpretação desses comportamentos como sugestivos de dor neuropática crônica em ratos submetidos a cronicidade do nervo ciático.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Com o intuito de correlacionar os comportamentos de dor neuropática experimental decidiu-se realizar testes farmacológicos utilizando o modelo experimental de neuropatia ciática compressiva descrita por Bennett e Xie (1988) e modificado por Seltzer *et al* (1990), considerando que esse modelo reproduz neuropatias compressivas semelhantes a humanos e oferece parâmetros clínicos e comportamentais sugestivos de dor crônica neuropática (Kupers *et al*, 1992).

Os animais utilizados como grupos controles e experimentais foram avaliados com e sem drogas (solução salina) do ponto de vista comportamental em um observatório e do ponto de vista de reação ao estímulo térmico através da medida da latência da resposta motora de retirada das patas posteriores.

Todos os experimentos foram realizados entre cinco e dez horas da manhã.

### 4.1. Dos animais

Foram utilizados 75 ratos Wistar machos e fêmeas, pesando entre 180g e 420g no dia da cirurgia e provenientes do biotério central da Universidade Federal do Ceara (UFC) e do Biotério da Escola Superior de Agricultura de Mossoró (ESAM). Os animais foram distribuídos em grupos e colocados em número de quatro por gaiola, a água e alimento *ad libitum*, e em condições de luz ambiental. As gaiolas continham no solo cerca de 5mm de raspa de madeira. Esses animais foram divididos grupos: normais (n=7), Pseudo-operados (n=7) e grupos experimentais cirúrgicos (n=8 e n=7).

### 4.2. Do grupo controle

Primeiro estudou-se o grupo controle (GI), o qual era composto de sete ratos machos que pesavam no primeiro dia de observação entre 180g e 300g. Os animais ao serem colocados no ambiente de observação eram deixados durante cinco minutos para a adaptação ao novo ambiente. Só então iniciava-se ao período de observações que durava trinta minutos. Esse procedimento foi repetido durante

31 dias, em uma sala silenciosa e no período de 5 às 10 horas da manhã. Além disso, os animais eram diariamente pesados, para verificar o ganho de peso.

Para realizar as observações comportamentais os ratos eram colocados em um observatório de madeira (100cm x 50cm x 50cm) iluminado com uma lâmpada de 40 watts em um dos cantos. A frente do observatório foi feita de vidro de modo a permitir ao experimentador observar os elementos comportamentais. O fundo do observatório era coberto com serragem de madeira. O observatório foi colocado em uma sala silenciosa e escurecida. Após um período de adaptação de cinco minutos, as observações tinham início. Durante trinta minutos, os comportamentos dos ratos eram registrados em um computador IBM-PC, através de um programa de computador, programa Comporta de quantificação de comportamentos, desenvolvidos em nosso laboratório sobre a orientação do Prof. Dr. Raimundo Marcus Vale. Os comportamentos eram registrados pressionando-se um dos botões do teclado que correspondia aos vários comportamentos dos ratos. O programa registrava os dados para posterior análise.

Os comportamentos observados foram o de alimentar-se (eating), empinar-se (rearing), exploração (correr, andar, cheirar (sniffing)), dormir/descansar (rest-sleeping), coçar-se (scratching), morder-se (biting), limpar-se (grooming), e congelar-se (freezing). O comportamento de coçar-se (scratching) foi observado levando-se em consideração o coçar-se à direita e o coçar-se à esquerda, o mesmo aconteceu para o morder-se (biting), tendo em vista a unilateralidade da lesão cirúrgica.

Esse grupo foi submetido a testes térmicos diariamente após as observações, os quais consistiam em mergulhar a pata esquerda posterior e em seguida à direita posterior em um banho maria nas temperaturas de 40°C e 46°C. Essas temperaturas eram medidas através de um termômetro mergulhado ao banho Maria. Durante a imersão das patas cada rato era cuidadosamente segurado pelo experimentador o qual o continha pela região cervical e cauda de modo que os membros e a cabeça ficassem livres facilitando assim o reflexo de retirada ou sacudir das patas. Acredita-se também que com isso diminuísse o estresse a que esse animal estava sendo submetido.

Uma vez mergulhada a pata, aguardava-se que o animal a retirasse ou se debatesse com o corpo com esse objetivo. Quando isso não acontecia até 15 segundos após o mergulho retiravamos a pata, para que não houvesse lesões nas

mesmas (tempo cut-off). O tempo de retirada das patas era registrado através de um cronômetro e anotado para posterior análise. Com esse teste detectamos a presença ou não de hiperalgesia e/ou alodinia, que são duas importantes condições nas dores neuropáticas crônicas.

### **4.3. Dos grupos experimentais**

Os animais dos grupos experimentais foram ainda divididos em nove grupos experimentais numerados em algarismos romano de II a X.

#### **4.3.1. Grupo experimental pseudo-cirúrgico**

O segundo grupo, denominado grupo pseudo-Cirúrgico (GPC) ou grupo experimental II (GEII), foi constituído de sete ratos machos que apresentaram peso entre 200g e 280g no dia do procedimento cirúrgico e estavam submetidos as mesmas condições ambientais que o grupo controle.

Esses ratos foram pesados e anestesiados com Ketamina (12mg/kg) e Xilazina (1mg/kg) injetado na pata posterior por via intramuscular. Uma vez anestesiados, era então dado início ao ato cirúrgico.

Os ratos eram colocados sobre uma mesa com o ventre para cima e suas patas presas por um esparadrapo. Nas duas patas posteriores foi realizada a tricotomia na parte interna e a desinfecção com iodo-polvidine. A incisão de 1,5cm foi realizada na face interna da coxa alcançando a fáscea de modo a separar os músculos glúteos e o músculo bíceps femural, momento em que o nervo ciático era exposto, sem ser tocado ou manipulado; em seguida liberava-se os músculos separados e suturava-se a pele com fio de algodão. Esse grupo foi denominado de pseudo-cirúrgico porque não havia compressão do nervo ciático.

Os animais foram novamente colocados nas gaiolas e lhes eram oferecidos água e comida á vontade. As observações foram realizadas durante 30 dias, sendo a primeira observação realizada antes da cirurgia e 29 dias subseqüentes a cirurgia. As observações se procediam no mesmo observatório, nas mesmas condições das observações do grupo controle e seguindo as mesmas regras. Os testes térmicos desse grupo também foram realizados seguindo o mesmo

protocolo dos animais do grupo controle. Além disso, os animais eram diariamente pesados, para observação do ganho de peso.

### **4.3.2. Grupos experimentais verdadeiramente operados**

#### **4.3.2.1. Da Cirurgia**

Os grupos seguintes denominados de grupos experimentais III a X foram constituídos de sete e oito animais por grupo, machos e fêmeas, que apresentaram peso entre 180g e 420g no dia do procedimento cirúrgico e estavam submetidos as mesmas condições ambientais que o grupo controle.

Os animais eram pesados e anestesiados com Ketamina (12mg/kg) e Xilazina (1mg/kg) injetado na pata posterior por via intramuscular. Depois de anestesiados os animais eram colocados sobre a mesa, com as patas presas com um esparadrapo e com o ventre para cima. Nas patas posteriores era feita a tricotomia e a desinfecção com iodo-polvidine da região a ser incidida. A incisão, feita na face interna da coxa, também mediu em torno de 1,5cm na pele, atingiu-se a fáscea e com uma mini-tesoura ponta romba separou-se os músculos glúteos e bíceps femoral, ficando os dois músculos afastados por meio de dois afastadores, tornando possível à visualização do nervo ciático. Esse nervo foi dissecado e exposto a altura do pequeno trocanter do fêmur em um comprimento medindo em torno de 8mm do nervo ciático proximal e então tracionado para uma melhor execução dessa técnica. O nervo foi dissecado, tracionado e constricto usando um fio mononylon 4.0 e também transfixado com o mesmo fio, o que era feito usando-se uma mini-agulha cortante 3/8. O nervo ciático era transfixado em 3/4 de seu diâmetro e constricto em 4 locais separados por 2mm de distância aproximadamente. Esse era recolocado no seu local de origem, os músculos eram liberados e a pele suturada com fio de algodão. Esse procedimento era realizado na pata direita posterior constituindo o modelo de dor neuropática induzida pela constrictão do nervo ciático. Esse é o modelo de Bennett e Xie (1988) com modificações sugeridas por Seltzer *et al.*, (1990).

A pata esquerda desses animais foi pseudo-operada. Denominou-se aqui pseudo-operação ao ato cirúrgico de incidir a pele, fáscea, separar os músculos

glúteos e biceps femural e expor o nervo ciático, sem lesá-lo. Uma vez exposto os músculos foram soltos e a pele suturada com fio de algodão.

Os animais eram reconduzidos às gaiolas e lhes eram ofertada água e comida *ad libitum*.

As observações foram feitas nos 31 dias subseqüentes a cirurgia, sendo no trigésimo primeiro dia realizado os testes farmacológicos. As observações eram realizadas no mesmo observatório, sob as mesmas condições do grupo controle e pseudo-operados e seguindo as mesmas regras. Os testes térmicos desse grupo também foram realizados seguindo o mesmo protocolo dos animais do grupo controle e pseudo-operados. Ao longo dos dias os animais eram pesados e o peso anotado.

Nos grupos experimentais cirúrgicos de III a VII utilizou-se solução salina no volume de 1ml/100gPV dois dias antes de todos os testes farmacológicos em todos os animais.

Os grupos experimentais VIII e X eram observados a cada sete dias e no vigésimo primeiro dia foi realizada a cirurgia para colocação da cânula objetivando a administração das drogas na região periaqueductal dos animais.

Para a colocação da cânula, os animais eram pesados e anestesiados com Ketamina (12mg/kg) e Xilazina (1mg/kg) por via intramuscular. Depois de anestesiados era realizada a tricotomia na região frontal do crânio e os animais colocados no estereotáxico. Era então administrado lidocaína com vasoconstrictor e com uma tesoura realizada uma incisão sobre a pele de forma oval. As coordenadas utilizadas para colocação da cânula foram as recomendadas pelo Atlas de Paxinos e Watson (1986). Após a incisão a região era limpa com água oxigenada e uma vez determinada as coordenadas, com a ajuda de uma broca o osso do crânio foi perfurado em duas áreas. Com o estereotáxico era colocada uma cânula de 13mm na região periaqueductal. A segunda perfuração do osso do crânio era utilizada para colocar um fixador ajudaria na manutenção da cânula durante os dias em que essa fosse utilizada para administração das drogas. A fixação da cânula foi feita com acrílico autopolimerizante, de modo a ser mantido durante todo o tempo do experimento.

No trigésimo primeiro dia nestes animais foi administradas na região periaqueductal morfina, morfina/naloxona e lidocaína e os comportamentos eram observados seguindo os mesmos critérios dos grupos anteriores, bem como os

testes térmicos eram realizados levando em consideração os mesmos parâmetros anteriormente citados.

#### **4.3.2.2. Dos Testes Farmacológicos**

##### **4.3.2.2.1. Vigabatrina**

A vigabatrina<sup>1</sup> é uma droga usada como coadjuvante nas crises epiléticas, e acredita-se que seu mecanismo de ação envolva o sistema GABA (ácido gama-aminobutírico), por ser um inibidor da enzima GABA-aminotransferase. A vigabatrina foi testada em um grupo com oito animais que apresentavam mononeuropatia ciática nas doses de 20mg/kgPV e em uma diluição de 1ml/kg de peso em água destilada. A droga foi administrada no 31º após a cirurgia. Para esse teste foi determinado o seguinte protocolo:

I. Os animais, em número de 8, machos e fêmeas, pesavam entre 180g e 280g no dia do procedimento cirúrgico;

II. A dose a ser administrada era de 20mg/kgPV individualmente nos animais e por via oral. Após a administração aguardava-se 90 minutos para dar início as observações;

III. Os animais eram colocados no observatório sob as mesmas condições citadas para os grupos anteriores e a observação se procedia durante os trinta minutos subsequentes. As mudanças comportamentais registradas através do programa Comporta de quantificação de comportamentos, no mesmo computador;

IV. Os testes térmicos eram feitos, 120 minutos, após a administração da droga e nas temperaturas de 40°C e 46°C. Estes testes eram feitos mergulhando-se as patas posterior direita e esquerda em um Banho Maria seguindo as mesmas regras dos testes térmicos executados nos grupos anteriores.

V. Completadas as observações os animais eram reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

##### **4.3.2.2.2. Lamotrigina**

A lamotrigina<sup>2</sup> é uma droga indicada para o tratamento de crises parciais e tônicas clônicas generalizadas. O mecanismo de ação envolve os canais de sódio

---

1- Vigabatrina, nome comercial Sabril, fabricada pelo laboratório Marion Merrell Dow na França e embalado e comercializado pela Merrell Lepetit Farmacêutica industria LTDA.

sensível a diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais e inibir a liberação de neurotransmissor, principalmente do glutamato. A lamotrigina foi testada em um grupo com oito animais que apresentavam mononeuropatia ciática nas doses de 200mg/kgPV e em uma diluição de 1ml/kg de peso em água destilada. A droga foi administrada no trigésimo primeiro dia após a cirurgia. Para esse teste foi determinado o seguinte protocolo:

I. Os animais, em número de oito, machos e fêmeas, pesavam entre 180g e 280g no dia do procedimento cirúrgico;

II. A dose a ser administrada foi de 200mg/kgPV individualmente nos animais por via oral. Após a administração aguardava-se 90 minutos para dar início as observações;

III. Os animais eram colocados no observatório sob as mesmas condições citadas no início do experimento e a observação se procedia durante os trinta minutos subsequentes. As mudanças comportamentais eram registradas através do programa Comporta de quantificação de comportamentos;

IV. Os testes térmicos eram feitos, 120 minutos, após a administração da droga e nas temperaturas de 40°C e 46°C. Esses testes eram executados mergulhando-se as patas posterior direita e esquerda em um Banho Maria seguindo as mesmas regras dos testes térmicos feitos nos grupos anteriores.

V. Completadas as observações os animais eram colocados nas gaiolas e levados ao biotério.

#### **4.3.2.2.3. Gabapentina**

A gabapentina<sup>3</sup> é uma droga indicada para o tratamento adjuvante de crises parciais de epilepsias em que outras drogas isoladas não produziram o controle das crises epiléticas. O mecanismo de ação exato da gabapentina permanece não esclarecido, mas sabe-se que envolve a ação do cálcio ao invés dos canais de sódio (Taylor *et al.*, 1998). A gabapentina ainda inibe a atividade espontânea em preparações de neuroma, refletindo um efeito inibitório na atividade dos canais de sódio, podendo contribuir para uma atividade analgésica em dor neuropática crônica. Essa droga foi testada em um grupo com oito animais que apresentavam mononeuropatia ciática nas doses de 300mg/kgPV e em um volume de diluição de 1ml/kg de peso em água destilada. A droga foi administrada no

---

2- Lamotrigina, nome comercial Lamictal, fabricada pelo laboratório Glaxo Wellcome S.A., comercializado Glaxo Wellcome S. A. e embalado por Zeneca Farmacêutica do Brasil LTDA.

trigésimo primeiro dia após a cirurgia. Para esse teste foi determinado o seguinte protocolo:

I. Os animais, em número de oito, machos e fêmeas, pesavam entre 180g e 420g no dia do procedimento cirúrgico;

II. A dose a ser administrada foi de 300mg/kgPV individualmente nos animais por via oral. Após a administração aguardava-se 90 minutos para dar início as observações;

III. Os animais eram colocados para observação sob condições as mesmas condições dos outros grupos e as observações realizadas durante os trinta minutos subsequentes. As mudanças comportamentais registradas através do programa Comporta de quantificação de comportamentos, no computador IBM-PC;

VI. Os testes térmicos eram feitos, 120 minutos, após a administração da droga e nas temperaturas de 40°C e 46°C. Esse teste era feito mergulhando-se as patas posteriores direita e esquerda em um Banho Maria seguindo as mesmas regras dos testes térmicos executados nos grupos anteriores.

VII. Completado o experimento os animais eram reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

#### **4.3.2.2.4. Morfina**

A Morfina<sup>4</sup> é um potente analgésico, utilizado em dores que não respondem aos outros analgésicos. O mecanismo de ação envolve receptores opióides. A Morfina foi testada em um grupo com oito animais que apresentavam mononeuropatia ciática, essa foi administrada no trigésimo primeiro dia após a cirurgia. Procedendo-se com o seguinte protocolo:

I. Os animais, em número de oito, machos e fêmeas, pesavam entre 280g e 300g no dia do procedimento cirúrgico;

II. Administrou-se 5mg/kgPV individualmente nos animais por via intramuscular. Após a administração aguardava-se 15 minutos para dar início as observações.

III. Os animais eram colocados no observatório com as mesmas características já citadas no início dessa parte do trabalho e a observação se procedia durante os trinta minutos subsequentes. Com as mudanças

---

3- Gabapentina, nome comercial Neurotin e é fabricada pelo laboratório Parke-Davis.

comportamentais registradas através do programa Comporta de quantificação de comportamentos, no mesmo computador (IBM-PC) a exemplo das demais;

IV. Os testes térmicos eram feitos, 45 minutos, após a administração morfina e nas temperaturas de 40°C e 46°C. Esse teste era realizado mergulhando-se as patas posterior direita e esquerda em Banho Maria seguindo as mesmas regras dos testes térmicos executados nos grupos anteriores.

V. Completadas as observações os animais eram reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

### **4.3.3. Dos Testes anatômicos–farmacológicos**

#### **4.3.3.1. Morfina intra-periaqueductal**

Para administração intra-periaqueductal de morfina estabeleceu-se o seguinte protocolo:

I. Os animais, em número de sete, machos e fêmeas, pesavam entre 280g e 300g no dia da colocação da cânula;

II. Utilizando uma micro-seringa de Hamilton ligado a um canalículo de silicone foi administrado através da cânula anteriormente colocada a dose de 5µg individualmente nos animais, tendo se mantido um volume total de administração de 0,5µl. Após a administração aguardava-se cinco minutos para dar inicio as observações.

III. Os animais eram colocados no observatório com as mesmas características já citadas no inicio dessa parte do trabalho e as observações se procedia durante os trinta minutos subsequentes. As mudanças comportamentais eram registradas através do programa Comporta de quantificação de comportamentos, em um computador (IBM-PC).

IV. Os testes térmicos eram feitos 35 minutos, após a administração da droga e nas temperaturas de 40°C e 46°C. Esses testes eram feitos mergulhando-se as patas posterior direita e esquerda em um Banho Maria seguindo as mesmas regras dos testes térmicos executados nos grupos anteriores.

V. Completadas as observações os animais eram colocados nas gaiolas e levados ao biotério.

#### 4.3.3.2. Naloxona intra-periaqueductal

A naloxona<sup>5</sup> é um antagonista dos receptores opióides e foi utilizado neste trabalho objetivando investigar o envolvimento dos receptores opióides na área periaqueductal e sua resposta em relação aos comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental. e foi administrada na dose de 30µg.

Para este teste utilizamos as normas protocolares seguintes:

I. Os animais foram pesados, em número de sete, e estavam com o peso variando de 280g a 300g no dia da colocação da cânula;

II. Nestes animais administrou-se morfina em doses de 5µg individualmente. Após cinco minutos administrou-se naloxona na dose de 30µg através da cânula;

III. As observações comportamentais eram realizadas após seguida a administração da naloxona seguindo os mesmos critérios das demais;

IV. Os testes térmicos foram realizados 35 minutos após a administração de naloxona e seguiram rigorosamente as normas dos testes já realizados;

V. Completadas as observações os animais eram reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

#### 4.3.3.3. Lidocaína intra-periaqueductal

A Lidocaína<sup>6</sup> é um anestésico local e foi utilizado neste trabalho objetivando bloquear a ação da área periaqueductal e com isso aumentar a algesia e analisar a resposta em relação aos comportamentos sugestivos de dor neuropática crônica experimental. Administrou-se 2µl individualmente.

Para este teste utilizou-se as normas protocolares seguintes:

I. Os animais foram pesados, em número de sete, machos e fêmeas, e estavam com o peso variando de 280g a 300g;

II. A esses animais foi administrada 2µl de xilocaína a 2% através da cânula;

III. As observações comportamentais foram realizadas cinco minutos após a administração da xilocaína a 2% seguindo-se os procedimentos anteriores;

---

5- Naloxona, nome comercial de Narcan, fabricado pelo Laboratório Rhodia

IV. Os testes térmicos foram realizados 35 minutos após a administração de lidocaína e seguiram rigorosamente as normas dos testes já realizados;

V. Finalizando o experimento os animais eram reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

#### **4.4. Histologia**

Naqueles animais submetidos ao tratamento com drogas administradas na área periaqueductal foram realizados testes histopatológicos, da área, para verificar se a cânula havia sido colocada adequadamente e por conseqüente se a droga havia atingido a área desejada.

#### **4.5. Estatística**

Para análise estatística utilizou-se os programas de computador NORUSIS e SISVAR onde foi utilizado vários testes estatísticos. Os dados foram considerados estatisticamente diferentes quando a probabilidade de ocorrência da hipótese nula inferior a 5% ( $p < 0,05$ ).

Em todos os grupos foi realizado os testes de normalidade e homogeneidade. O programa NORUSIS foi utilizado para testar normalidade e homogeneidade dos dados e gerar a análise de variância.

O programa SISVAR utilizado para fazer a análise dos contrastes.

O teste de BONFERRONI foi aplicado quando as populações eram consideradas normais. Quando as populações não apresentavam homogeneidade utilizou-se os testes de Student – Newman – Keuls.

#### **4.6. Ética**

Procurou-se, durante todo o experimento, seguir rigorosamente as normas estabelecidas em 1983 pela *International Association for the study of Pain*, (IASP) que estabelece que deve ser utilizar o menor número possível de animais, que o modelo desenvolvido não leve a incapacitação definitiva, que não interfira nas suas atividades rotineira e que se deem condições a esses animais para que esses possam dispor de maneira que aliviem essa dor (IASP, 1983).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análises Comportamentais

Como foi exposto na metodologia analisou-se neste trabalho dez grupos de animais que foram observados durante trinta e um dias. No trigésimo primeiro dia foram administradas drogas nos animais que desenvolveram mononeuropatia ciática. Dos dez grupos, quatro foram submetidos ao estudo duplo cego, onde o observador não sabia em quais animais havia sido realizado a constrição do nervo ciático, nem tão pouco aqueles submetidos ao uso de drogas. Nestes animais, além das observações comportamentais realizou-se os testes térmicos.

Foram analisados os comportamentos de alimentar-se (*eating*), empinar-se (*rearing*), exploração (correr, andar, cheirar - *sniffing*), dormir/descansar (*rest-sleeping*), coçar-se (*scratching*), morder-se (*biting*), limpar-se (*grooming*), e congelar-se (*freezing*). O comportamento de coçar-se (*scratching*), assim como o de morder-se (*biting*) foi observado levando-se em consideração os membros direito e esquerdo (Figuras 01 a 10).

Sessenta e seis animais foram submetidos a constrição do nervo ciático. Destes sessenta e um desenvolveram mononeuropatia ciática, correspondendo a 92,42% do total de animais submetidos a experimentação. E somente os animais que desenvolveram mononeuropatia ciática foram mantidos no experimento e assim submetidos aos diferentes experimentos da pesquisa.

Nos animais observados verificou-se que ao longo de trinta dias houve mudanças significativas de alguns comportamentos. E enfatizou-se o comportamento de coçar-se (*scratching*) por ser segundo a literatura esse comportamento um sinal de dor crônica, e ainda o comportamento de morder-se (*biting*) já que tem sido relatado com sugestivo de dor crônica. As mudanças comportamentais relativas a constrição do nervo ciático acentuam-se, principalmente, a partir do vigésimo dia. Contudo, o aumento máximo das mudanças comportamentais dava-se no trigésimo dia após a constrição.

O comportamento de alimentar-se (*eating*) não apresentou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos normal, pseudo-cirúrgico e o grupo cirúrgico (Fig. 01. Tab. 01). O empinar-se (*rearing*), no entanto, diminuiu significativamente ( $p < 0,05$ ) nos animais com constrição do nervo ciático, porém não houve diferenças

entre os animais do grupo normal e pseudo-operado (Fig. 02. Tab. 01). Já na análise dos comportamentos exploratórios (cheirar (*sniffing*), andar, correr), verificou-se uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos animais do grupo cirúrgico quando comparada aos animais dos grupos normal e pseudo-cirúrgico (Fig. 03. Tab. 01). Os comportamentos de dormir/descansar (*rest-sleeping*) e congelar-se (*freezing*) nos ratos com constricção do nervo ciático, por sua vez, apresentaram aumento, estatisticamente, significativo ( $p < 0,05$ ) quando comparados aos grupos normal e pseudo-Cirúrgico (Figs. 04 e 05. Tab. 01).

O comportamento de limpar-se (*grooming*) não sofreu alterações significativas entre os grupos (Fig. 06. Tab. 01).

O comportamento de coçar-se (*scratching*), apresentou-se significativamente aumentado ( $p < 0,05$ ) nos membros direito e esquerdo (Figs. 07 e 08. Tab. 01), quando comparados aos grupos controle e pseudo-operados. Observou-se também que na pata direita (pata lesionada) ocorreu um aumento maior quando comparado com a pata contralateral (pata ficticiamente operada) (Figs. 07 e 08. Tab. 01), porém sem diferenças significativas. O comportamento de morder-se (*biting*) apresentou os mesmos resultados do comportamento de coçar-se (Figs. 09 e 10. Tab. 01). Porém observou-se que os animais apresentaram um menor tempo executando o comportamento de morder-se (*biting*) quando comparado com o comportamento de coçar-se (*scratching*) (Figs. 07, 08, 09 e 10. Tab. 01).

Os animais com mononeuropatia ciática apresentaram uma diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) do limiar de resposta ao estímulo térmico, de 40°C em ambas as patas direita e esquerda, em relação aos grupos normal e pseudo-operado, sugerindo a presença de alodínia (Figs. 11 e 12. Tab. 02). Na temperatura de 46°C as respostas das patas direita e esquerda e dos grupos normal e pseudo-Cirúrgico foram semelhante (Figs. 13 e 14. Tab. 02). Os ratos com mononeuropatia revelaram uma diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) no tempo de latência na pata direita e esquerda, indicando a presença de hiperalgesia (Figs. 13 e 14. Tab. 02).

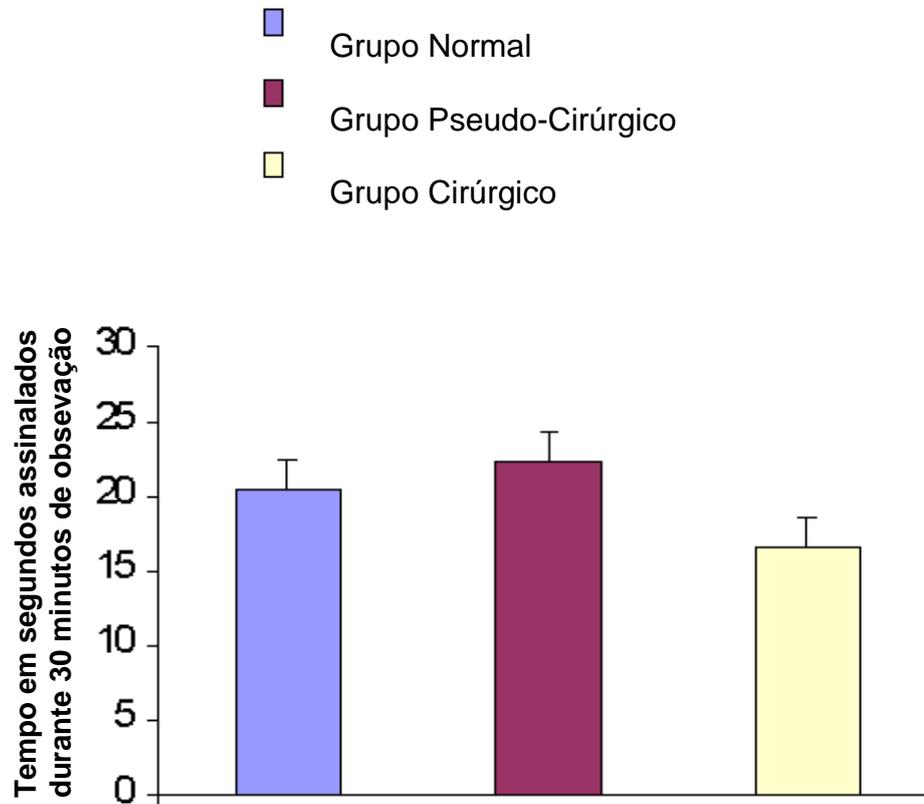
**COMPORTAMENTO: ALIMENTAR-SE**

Figura 01: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de alimentar-se observado em ratos nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8) durante 30 dias. Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

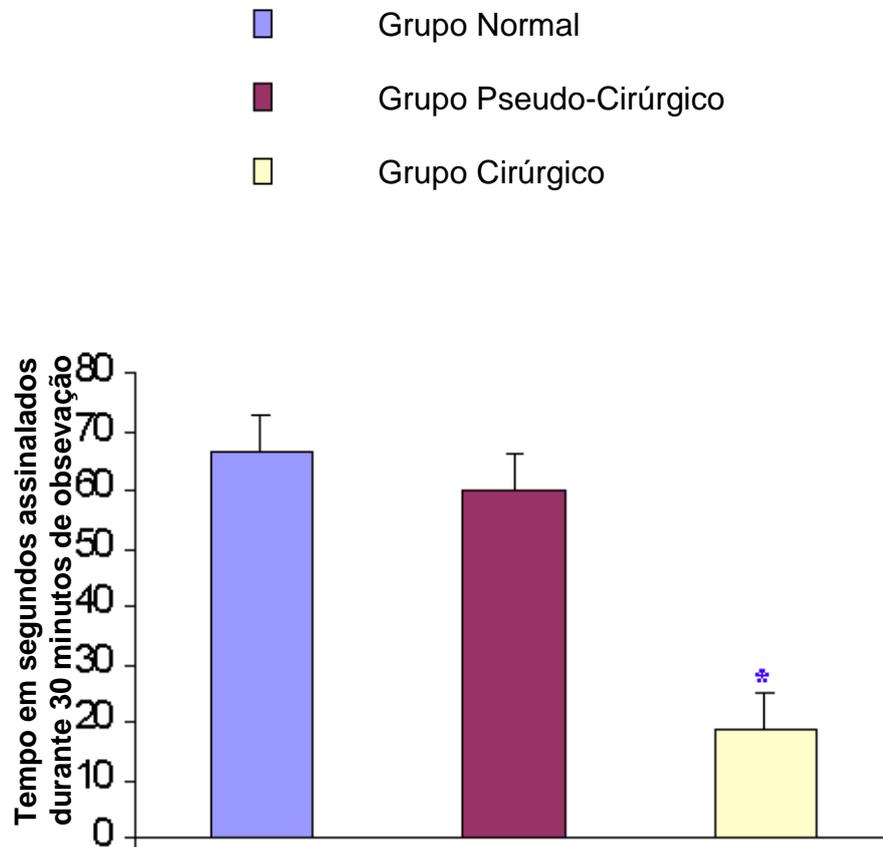
**COMPORTAMENTO: EMPINAR-SE**

Figura 02: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de empinar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrictão do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

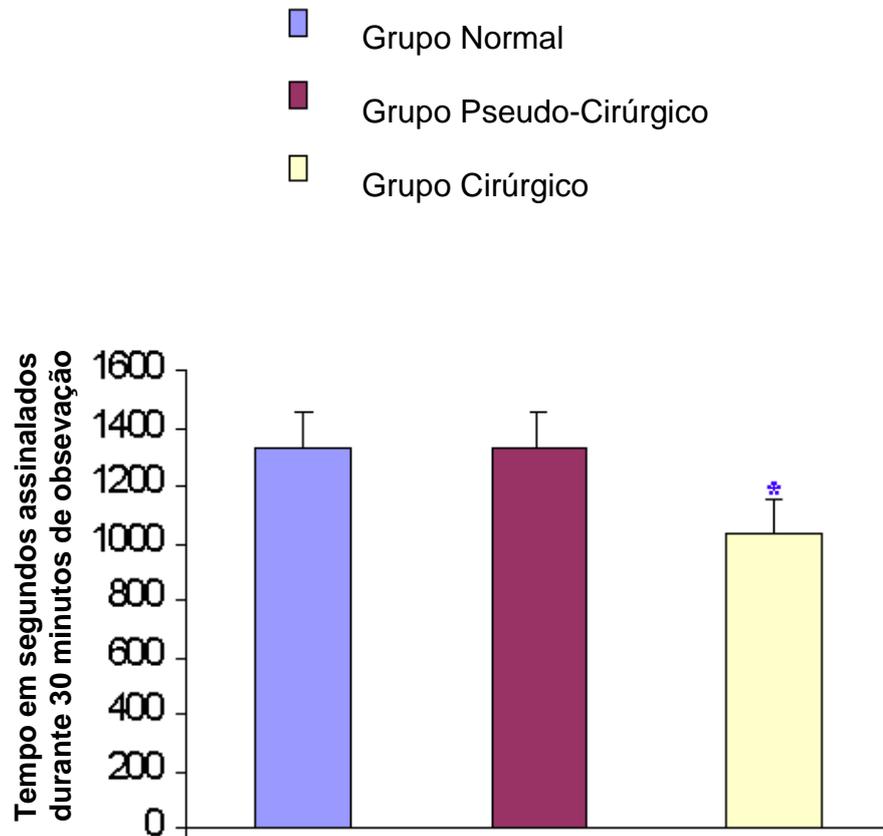
**COMPORTAMENTOS: EXPLORATÓRIOS**

Figura 03: Acha-se representado o tempo de execução dos comportamentos exploratórios observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

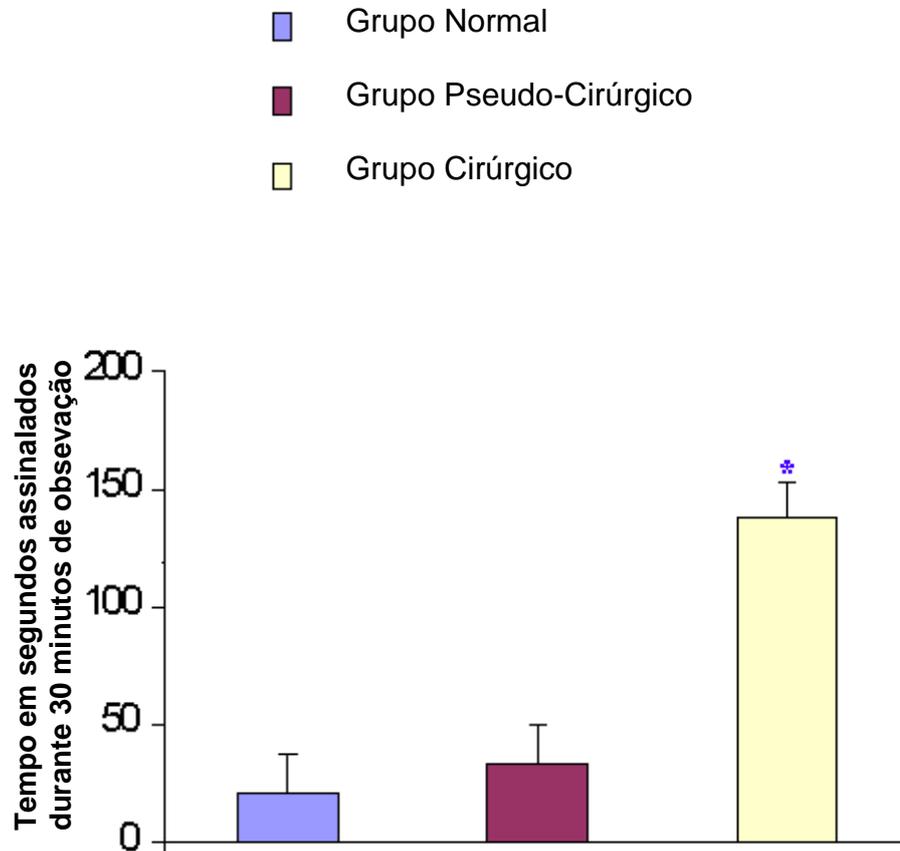
**COMPORTAMENTO: DORMIR/DESCANSAR**

Figura 04: Tempo de execução do comportamento relativo ao ato de dormir/descansar observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni (P<0,05), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

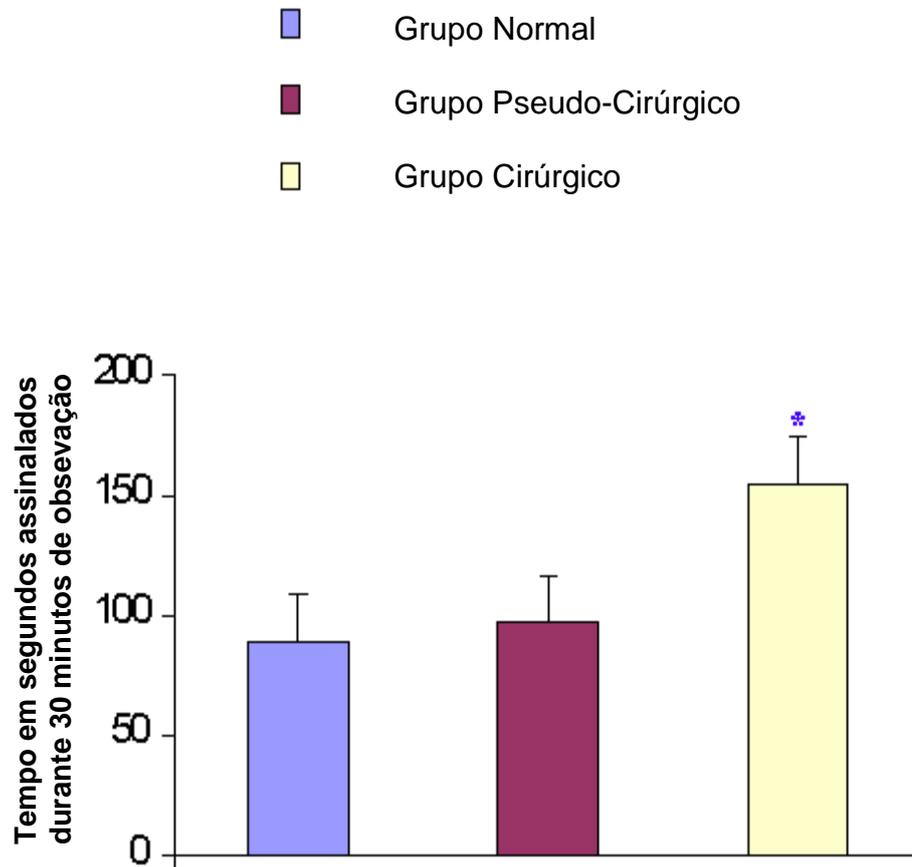
**COMPORTAMENTO: CONGELAR-SE**

Figura 05: Tempo de execução relativo ao comportamento de congelar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrictão do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

**COMPORTAMENTO: LIMPAR-SE**

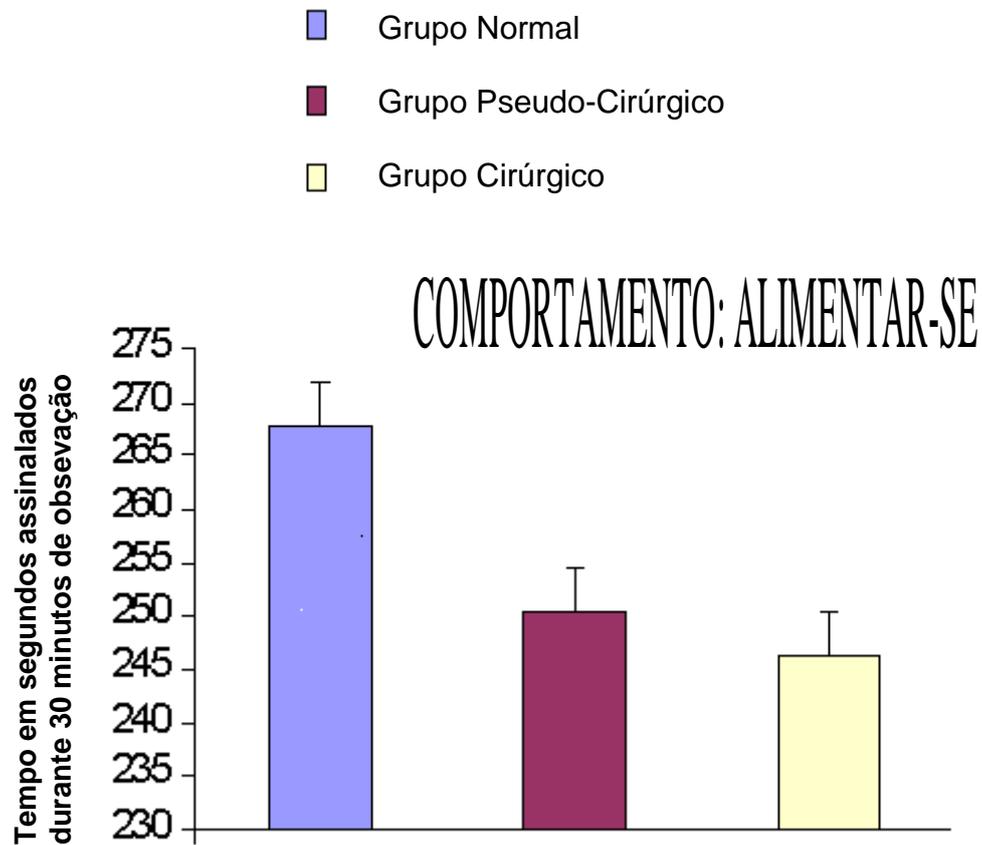


Figura 06: Tempo de execução relativo ao comportamento de limpar-se observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

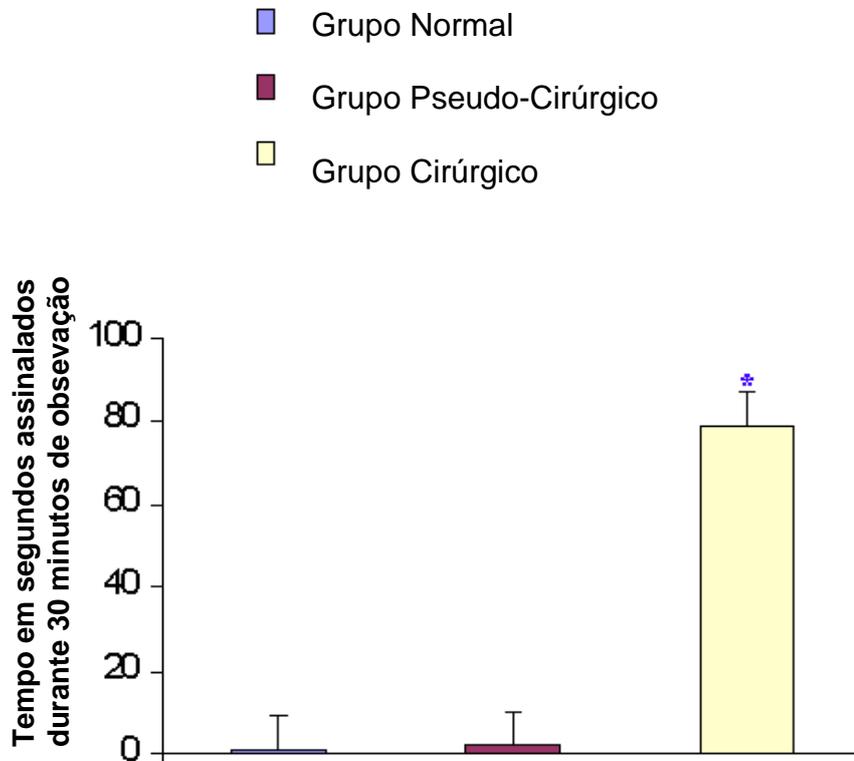
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À DIREITA**

Figura 07: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento de coçar-se à direita observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constricção do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

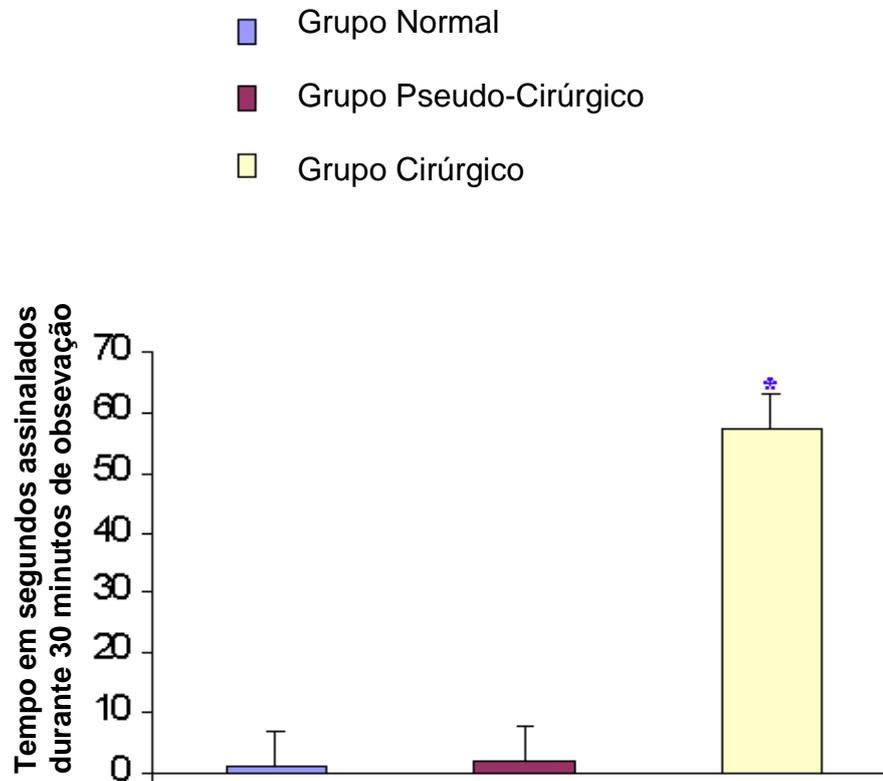
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À ESQUERDA**

Figura 08: Observa-se o tempo de execução do comportamento de coçar-se à esquerda observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirurgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

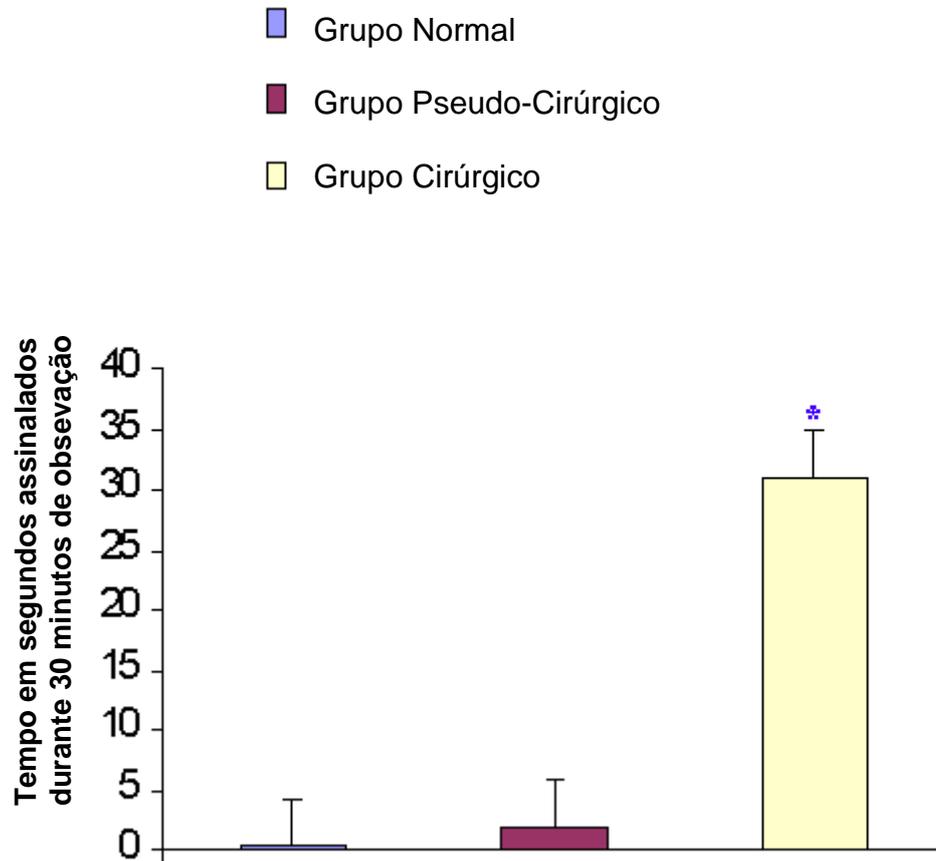
**COMPORTAMENTO: MORDER-SE À DIREITA**

Figura 09: Encontra-se representado o tempo de execução relativo ao comportamento de morder-se à direita observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirúrgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

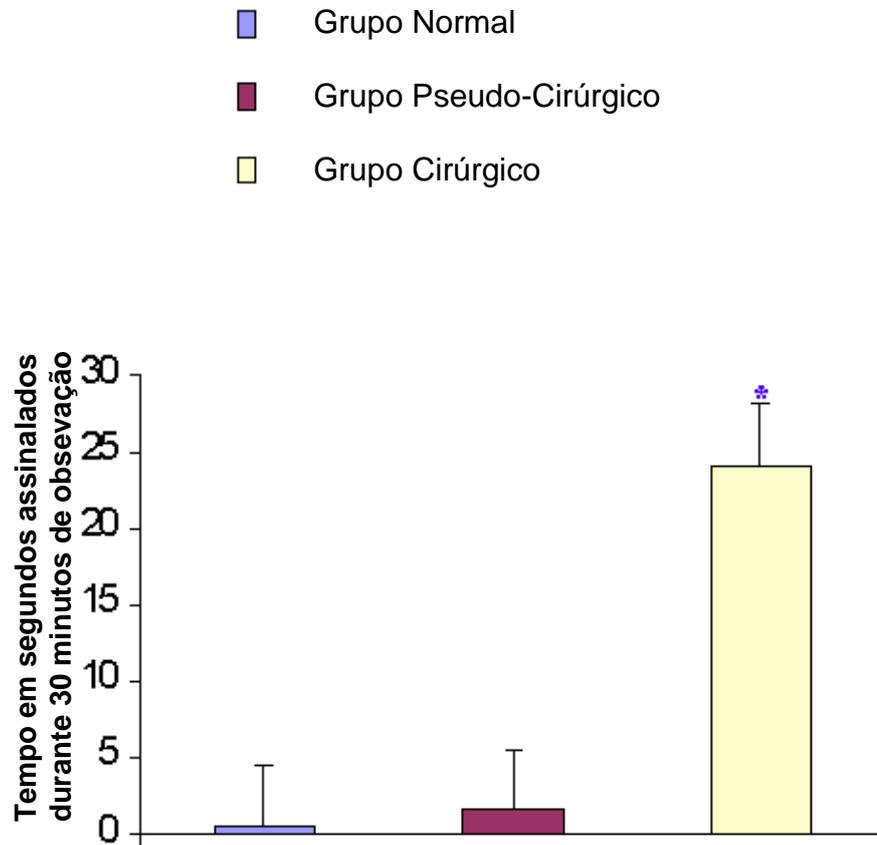
**COMPORTAMENTO: MORDER-SE À ESQUERDA**

Figura 10: Observa-se o tempo de execução relativo ao comportamento de morder-se à esquerda observados nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-cirugico (n=7) e grupo cirúrgico (com constricção do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

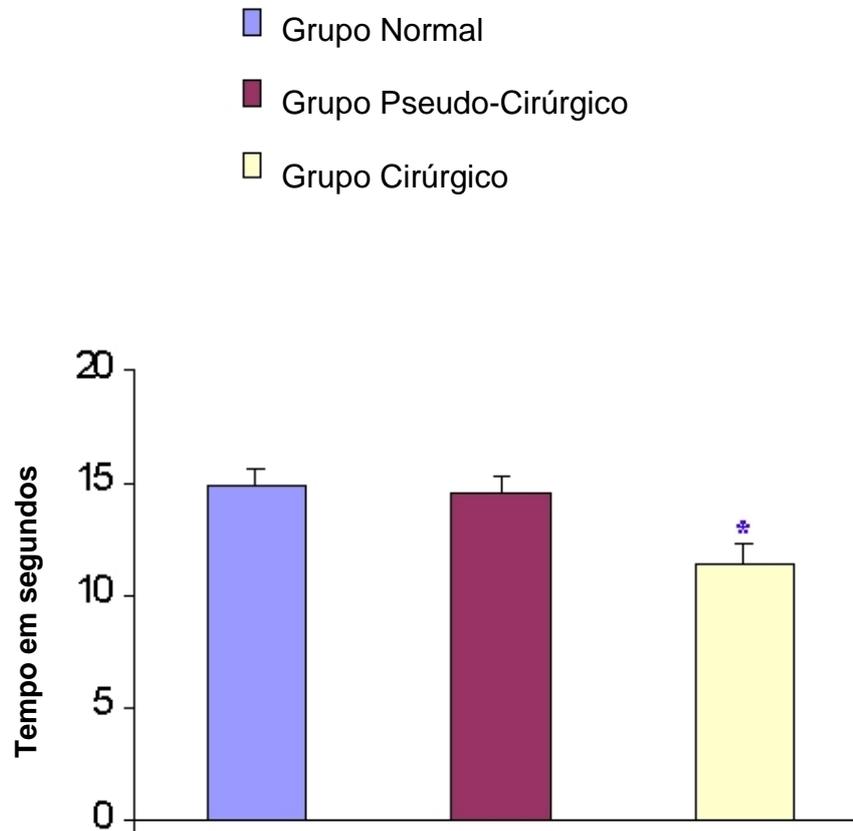
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 40°C**

Figura 11: Tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C, observado nos grupo grupo normal (n=7), grupo pseudo-Cirúrgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

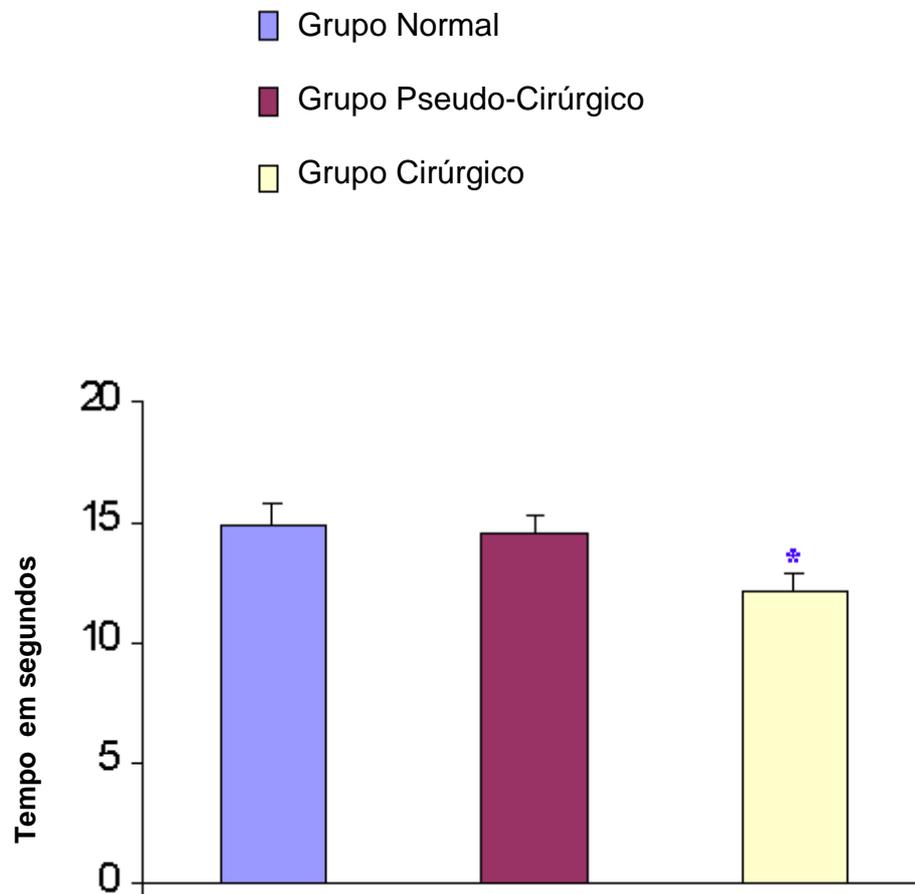
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 40°C**

Figura 12: Encontra-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-Cirúrgico (n=8) e grupo cirúrgico (com constricção do nervo ciático, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$ EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

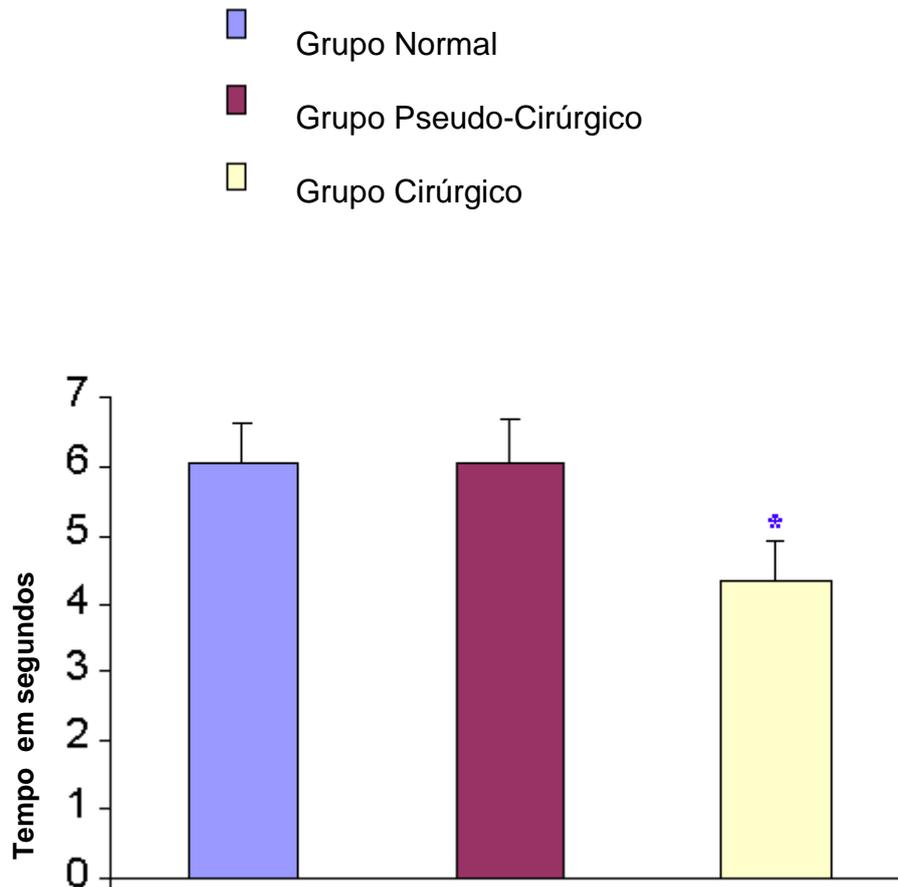
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 46°C**

Figura 13: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita 46°C observado nos grupos normal (n=7), grupo pseudo-Cirúrgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrição do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

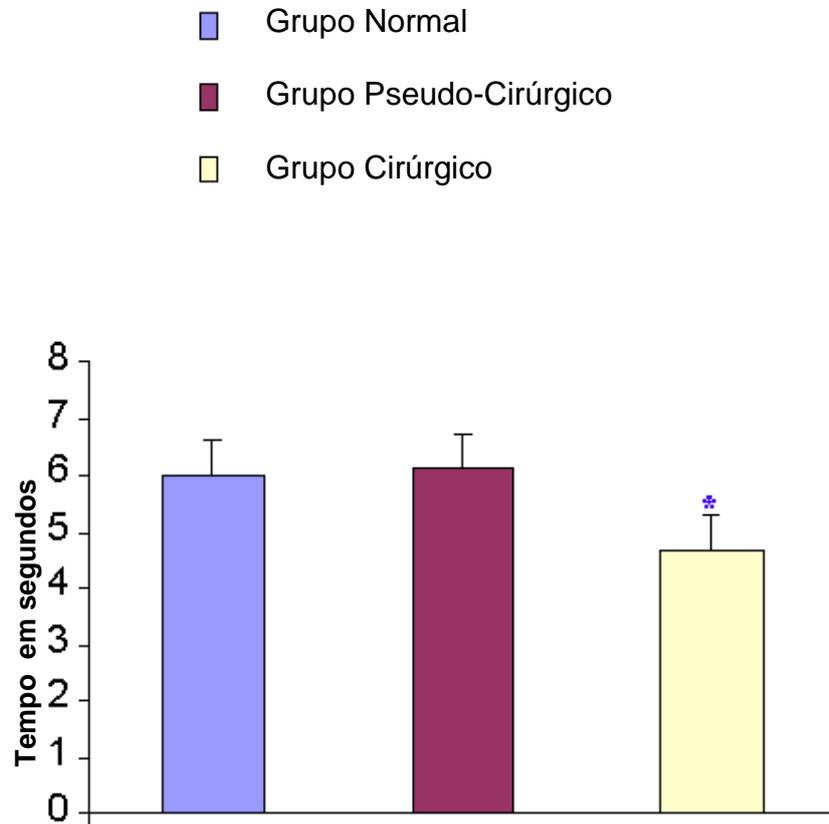
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 46°C**

Figura 14: Tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupo normal (n=7), grupo pseudo-Cirúrgico (n=7) e grupo cirúrgico (com constrictão do nervo ciático, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

**TABELA 01: Médias com diferença estatística dos comportamentos observados de acordo com os grupos normal, pseudo-operados e cirúrgicos.**

Grupo	Alimentar -se	Empinar- se	Explorató rio	Dormir	Congelar	Limpar- se	Coçar-se a D	Coçar-se a E	Morder-se a D	Morder-se a E
Grupo Cirúrgico	6.55 <sup>a</sup>	8.55 <sup>a</sup>	035.63 <sup>a</sup>	37.50 <sup>c</sup>	54.37 <sup>b</sup>	46.51 <sup>a</sup>	78.80 <sup>b</sup>	57.17 <sup>b</sup>	37.78 <sup>b</sup>	24.12 <sup>b</sup>
Grupo Pseudo Cirúrgico	2.21 <sup>a</sup>	0.00 <sup>b</sup>	329.37 <sup>b</sup>	3.28 <sup>b</sup>	6.87 <sup>a</sup>	50.52 <sup>a</sup>	2.07 <sup>a</sup>	2.00 <sup>a</sup>	1.88 <sup>a</sup>	1.54 <sup>a</sup>
Grupo Normal	0.44 <sup>a</sup>	6.51 <sup>b</sup>	333.63 <sup>b</sup>	1.71 <sup>a</sup>	9.41 <sup>a</sup>	67.90 <sup>a</sup>	0.86 <sup>a</sup>	0.81 <sup>a</sup>	0.35 <sup>a</sup>	0.48 <sup>a</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância 5%

**TABELA 02: Médias com diferença estatística dos testes térmicos observados de acordo com os grupos normal, pseudo-operados e cirúrgicos.**

Grupo	Latência a 40° a D	Latência a 40° a E	Latência a 46° a D	Latência a 46° a E
Grupo Cirúrgico	12.12 <sup>a</sup>	11.42 <sup>a</sup>	4.362 <sup>b</sup>	4.62 <sup>b</sup>
Grupo Pseudo Cirúrgico	14.57 <sup>b</sup>	14.46 <sup>b</sup>	6.05 <sup>a</sup>	6.10 <sup>a</sup>
Grupo Normal	14.89 <sup>b</sup>	14.85 <sup>b</sup>	6.08 <sup>a</sup>	6.03 <sup>a</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância 5%

## 5.2. Análise Farmacológica

Para análise dos testes farmacológicos o experimento foi dividido em duas etapas: farmacológico-comportamental e anátomo-farmacológico-comportamental.

Como foi explicitado na metodologia na primeira etapa foi realizada com quatro grupos, sendo administrada vigabatrina, lamotrigina, gabapentina e morfina. As três primeiras drogas por via oral e a morfina por via intramuscular. Já na segunda etapa, no vigésimo primeiro dia nos ratos com mononeuropatia foi colocada uma cânula na região periaqueductal onde no 31<sup>o</sup> dia administrou-se morfina, morfina/ naloxona e lidocaína.

Após a administração de cada droga as observações comportamentais e os testes térmicos foram realizados e anotados os dados para posterior análise.

### 5.2.1. Análise da etapa dos testes farmacológico-comportamentais

#### 5.2.1.1. Comportamento de alimentar-se

Verificou-se que o comportamento de alimentar-se (*eating*) não apresentou diferenças estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos animais com mononeuropatia ciática que foram tratados com vigabatrina, lamotrigina, gabapentina e morfina quando comparados com o grupo com mononeuropatia sem tratamento. Quando se comparou entre si os animais tratados com as diferentes drogas citadas foram observados os mesmos resultados (Fig. 15. Tab. 03).

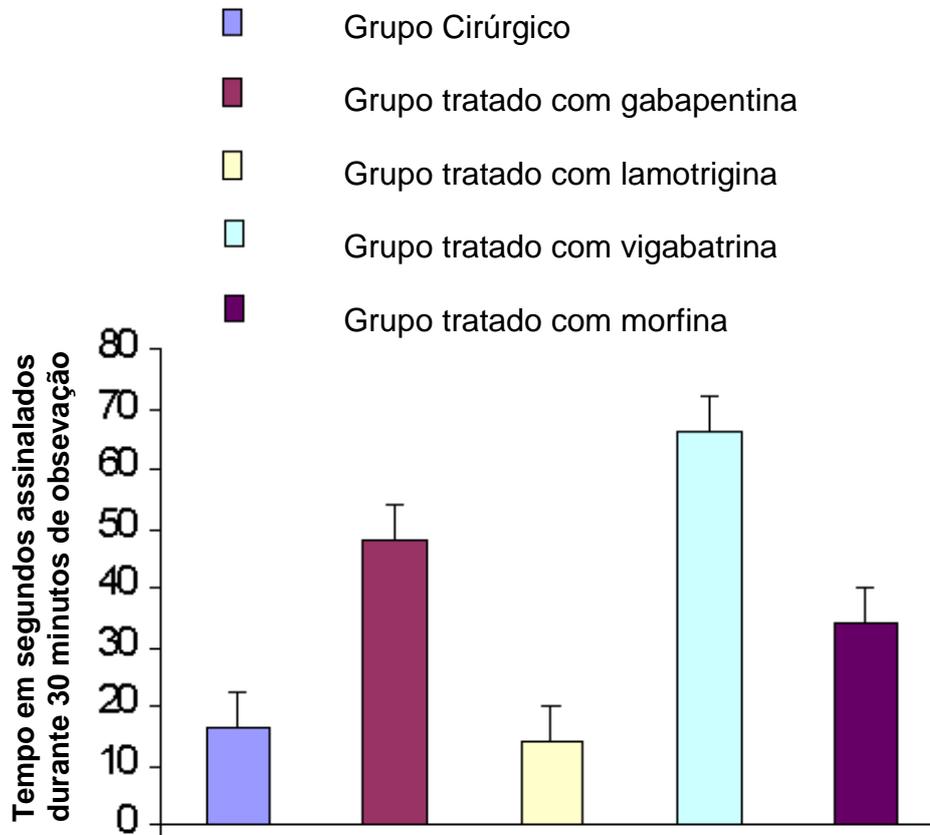
**COMPORTAMENTO: ALIMENTAR-SE**

Figura 15: Tempo de execução do comportamento de alimentar-se observado nos animais com mononeuropatia ciática, grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

### 5.2.1.2. Comportamento de empinar-se

Quando analisado o comportamento de empinar-se (*rearing*) nos animais com mononeuropatia tratados com gabapentina, vigabatrina e morfina constatou-se um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) se o comparados os animais não tratados. Já quando administrou-se lamotrigina nos ratos com mononeuropatia observou-se que esse comportamento não apresentou mudanças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) quando comparados com os animais com mononeuropatias não tratados (Fig. 16).

Ao analisar o comportamento de empinar-se (*rearing*) constatou-se que a gabapentina, vigabatrina e morfina induziu a um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) desse comportamento se comparada com os animais tratados com lamotrigina (Fig. 16. Tab. 03).

### COMPORTAMENTO: EMPINHAR-SE

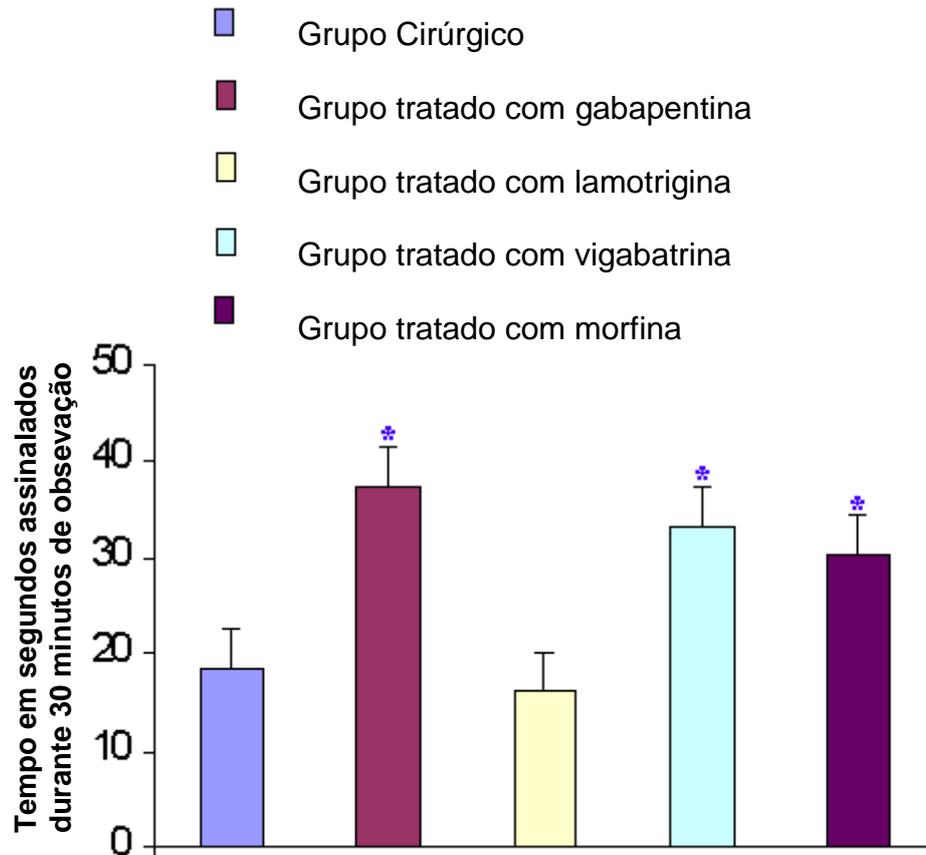


Figura 16: Acha-se representado o tempo de execução do comportamento de empilhar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$ EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

### 5.2.1.3. Comportamentos Exploratórios

Quando se administrou gabapentina, lamotrigina e vigabatrina nos animais com mononeuropatias verificou-se que não ocorreu alteração dos comportamentos exploratórios (correr, andar, cheirar (*sniffing*) quando comparado com os animais com mononeuropatias que não foram tratados (Fig. 17).

Após a administração da morfina observou-se que os comportamentos exploratórios (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) apresentou uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em comparação com os animais não tratados (Fig. 17).

Quando se comparou os comportamentos exploratórios (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) dos animais tratados com gabapentina, lamotrigina e vigabatrina verificou-se que não ocorreu diferença significativa, porém quando comparado com morfina observou-se que ocorreu uma redução significativa desse comportamento (Fig. 17. Tab. 03).

## COMPORTAMENTOS: EXPLORATÓRIOS

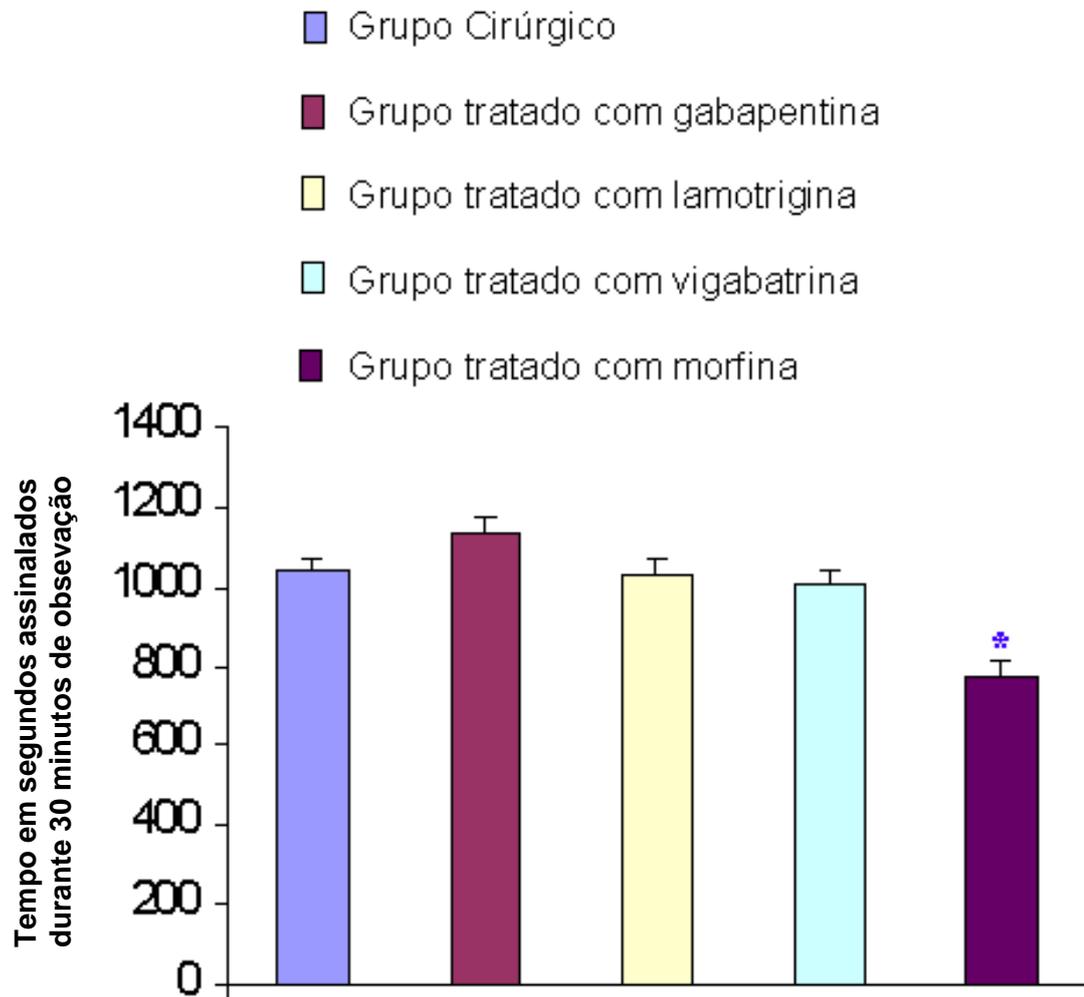


Figura 17: Encontra-se representado o tempo de execução dos comportamentos exploratórios observados nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

#### 5.2.1.4. Comportamento Dormir/Descansar

Quando analisou-se o comportamento de dormir/descansar (*rest-sleeping*) observou-se que os ratos tratados com lamotrigina, vigabatrina e morfina apresentou um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) em comparação com os ratos com mononeuropatias que não tratados (Fig. 18).

A gabapentina administrada nos animais com mononeuropatias ciática não interferiu nos comportamentos dormir/descansar (*rest-sleeping*), apresentando resposta semelhante aos animais não tratados (Fig. 18).

Quando comparou-se o comportamento de dormir/descansar verificou-se que os animais tratados com morfina apresentaram um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) quando comparados com a vigabatrina, lamotrigina e gabapentina. Quando comparou-se a vigabatrina com a lamotrigina e gabapentina observou-se um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) dos animais tratados com vigabatrina em relação a lamotrigina e gabapentina. Ao comparar os animais tratados com lamotrigina com os tratados com gabapentina observou-se um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) nos animais tratados com lamotrigina (Fig. 18, Tab 03).

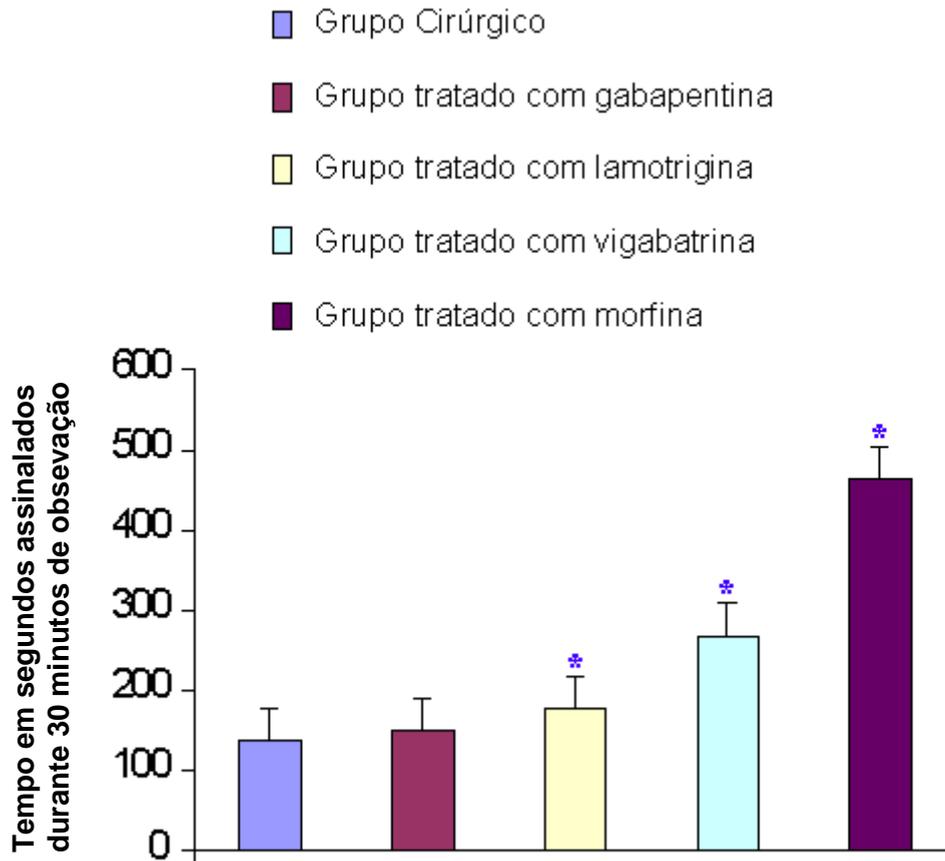
**COMPORTAMENTO: DORMIR/DESCANSAR**

Figura 18: Encontra-se demonstrado o tempo de execução do comportamento dormir/descansar observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

#### 5.2.1.5. Comportamento congelar-se

A gabapentina e vigabatrina administradas nos ratos com mononeuropatias não alteraram o comportamento congelar-se (*freezing*) quando comparado com os ratos não tratados (Fig. 19). Já quando foi comparado a lamotrigina e morfina observou-se que ocorreu um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) desse comportamento em comparação com os animais que não foram tratados (Fig. 19).

Quando se comparou o comportamento de congelar-se (*freezing*) nos animais com diferentes drogas verificou-se que os animais tratados com lamotrigina e morfina apresentaram-se aumentado em relação aos animais tratados com gabapentina e vigabatrina. Já quando foi comparados os animais com moneuropatias em que foi administrado lamotrigina e comparados aos que foi administrada morfina observou-se que a lamotrigina induziu um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) desse comportamento (Fig. 19. Tab. 03).

### COMPORTAMENTO: CONGELAR-SE

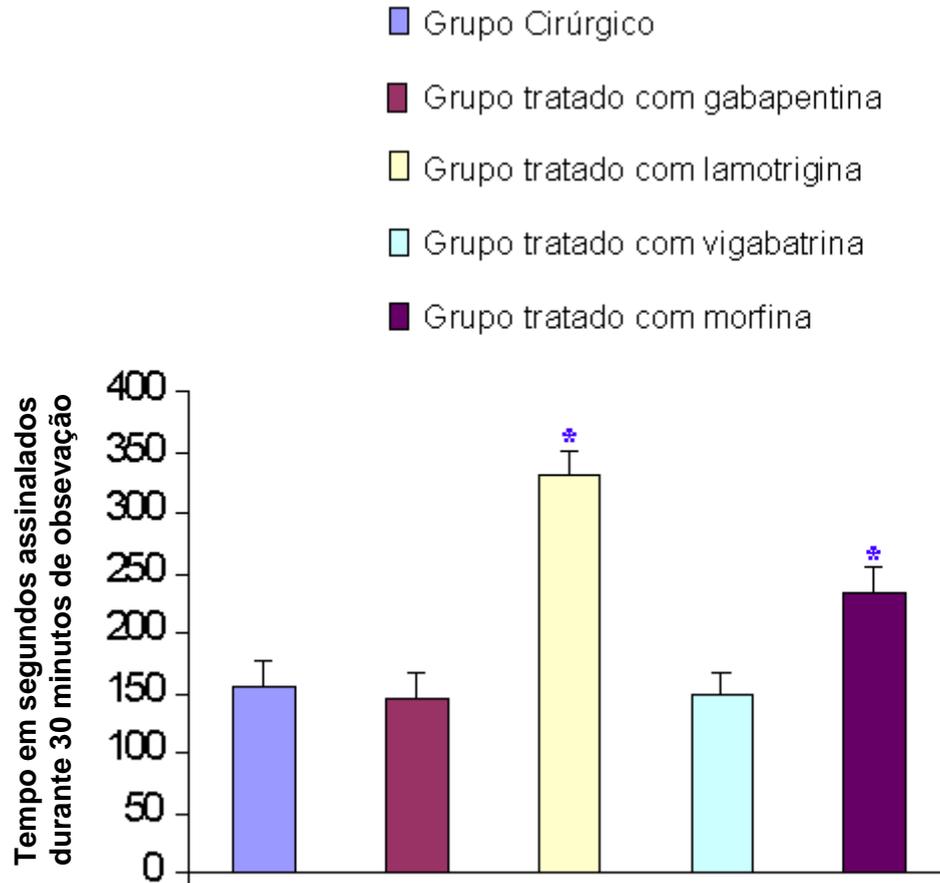


Figura 19: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento congelar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

#### 5.2.1.6. Comportamento limpar-se

A gabapentina, lamotrigina, vigabatrina e morfina administrada nos animais com mononeuropatia ciática não induziu a mudanças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) no comportamento limpar-se (*grooming*) quando comparado aos ratos com mononeuropatia que não foram tratados (Fig. 20).

Na análise comparativa dos grupos entre si observou-se que os animais dos grupos tratados com vigabatrina, lamotrigina, gabapentina e morfina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) no comportamento de limpar-se (*grooming*) (Fig. 20. Tab. 03).

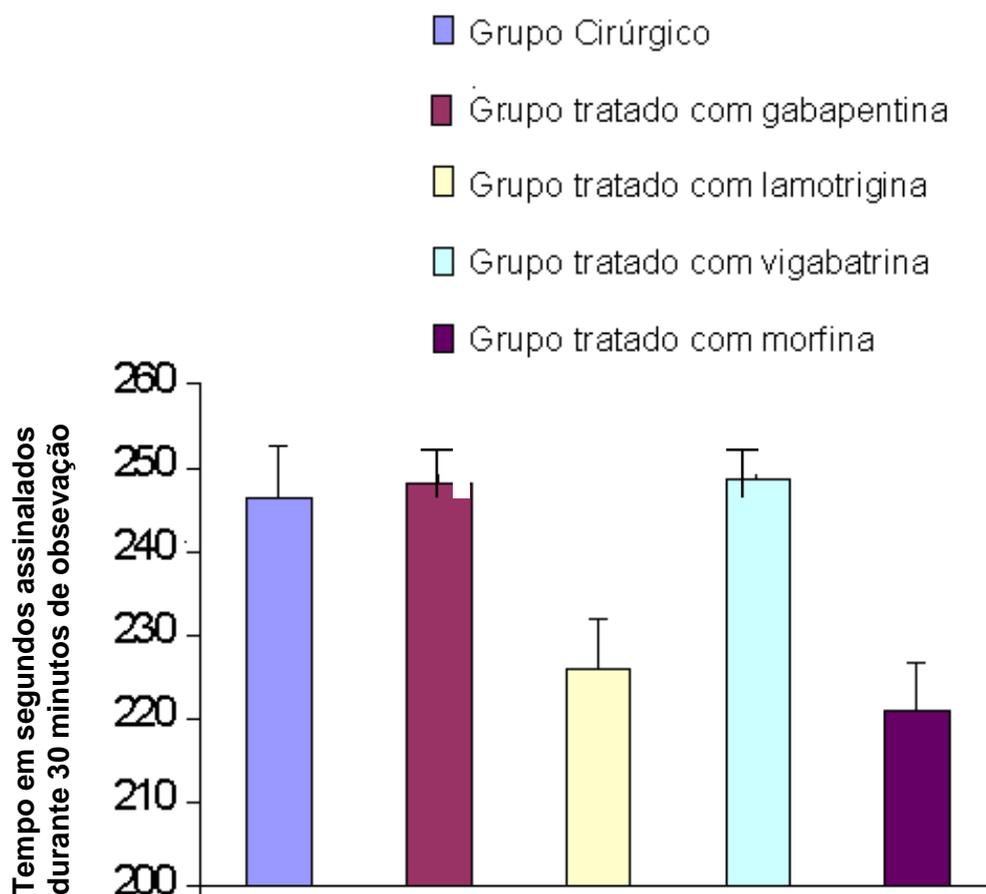
**COMPORTAMENTO: LIMPAR-SE**

Figura 20: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento limpar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

#### **5.2.1.7. Comportamentos de coçar-se à direita, coçar-se à esquerda, morder-se à direita e morder-se à esquerda**

Nos ratos com mononeuropatia que foram tratados com vigabatrina, gabapentina, lamotrigina e morfina observou-se que os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*) e morder-se à esquerda (*biting E*) apresentaram uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparados com os ratos com mononeuropatias que não foram tratados (Figs. 21, 22, 23 e 24).

Ao realizar uma análise comparativa dos tratamentos realizados nos ratos com constrição do nervo ciático em relação aos comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*), observou-se que houve uma redução desses comportamentos em todos os tratamentos. Porém, quando comparou-se os animais tratados com lamotrigina com os animais tratados com gabapentina, vigabatrina e morfina houve uma redução, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), maior desses comportamentos (Figs. 21, 22, 23 e 24. Tab. 03). Ao comparar-se os animais tratados com gabapentina com os animais tratados com vigabatrina verificou-se que a vigabatrina induziu uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) do coçar-se à direita (*scratching D*) (Fig. 21. Tab. 03). Já quando comparou-se os animais com mononeuropatia tratados com gabapentina e comparados com os animais tratados com morfina observou-se que não houve diferenças significativas (Fig. 21. Tab. 03).

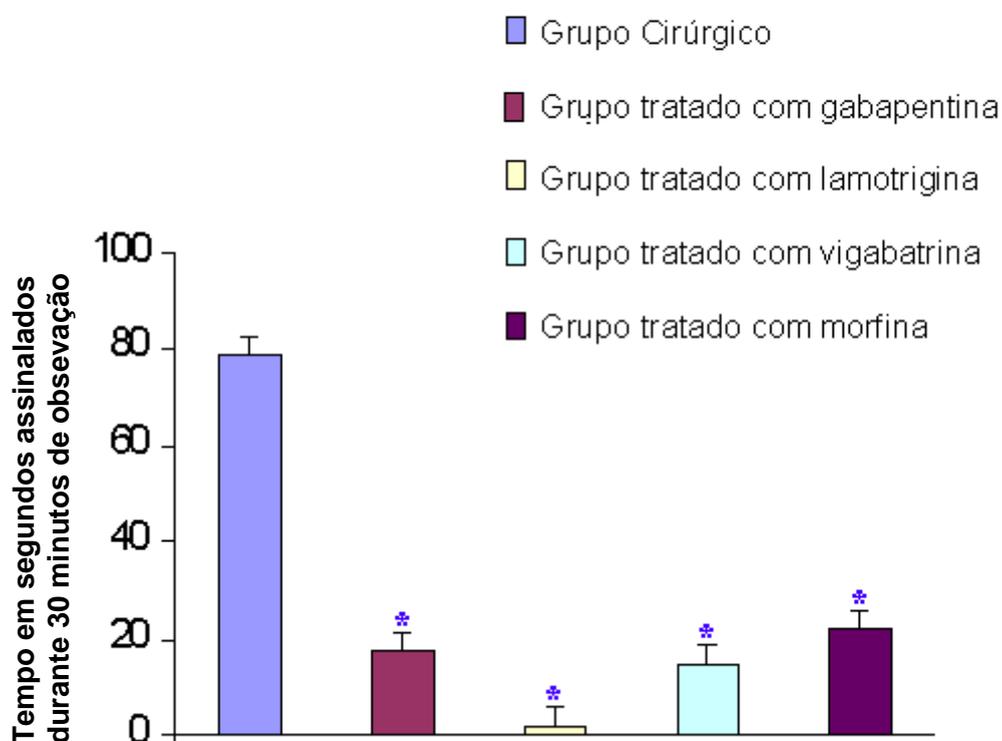
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À DIREITA**

Figura 21: Observa-se o tempo de execução do comportamento coçar-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

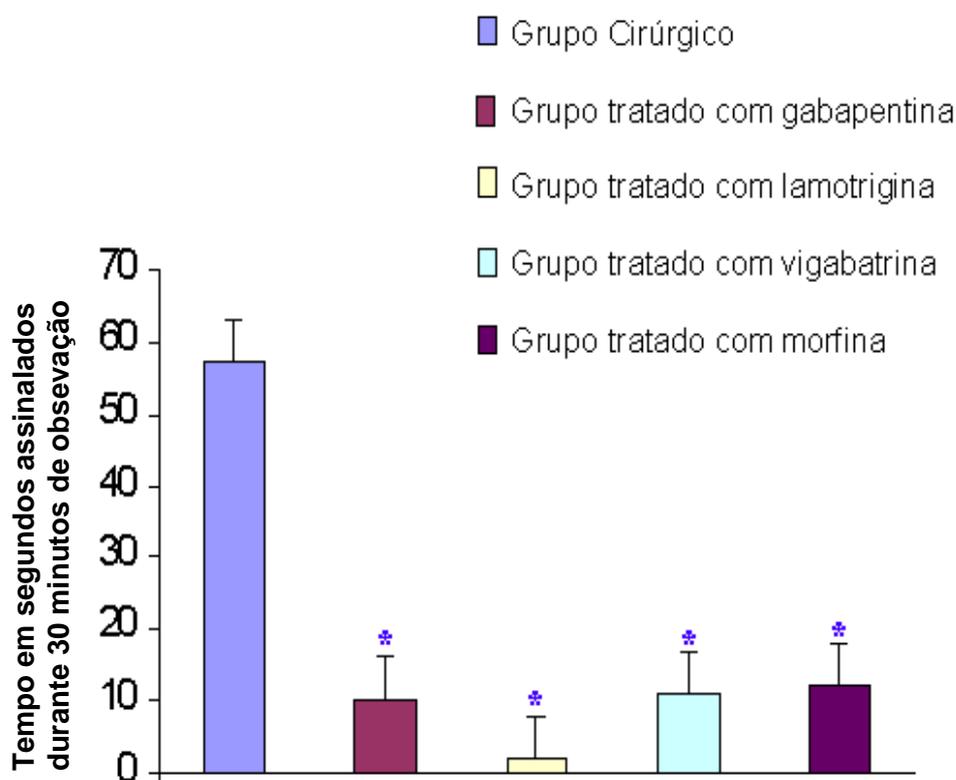
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À ESQUERDA**

Figura 22: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento de coçar-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

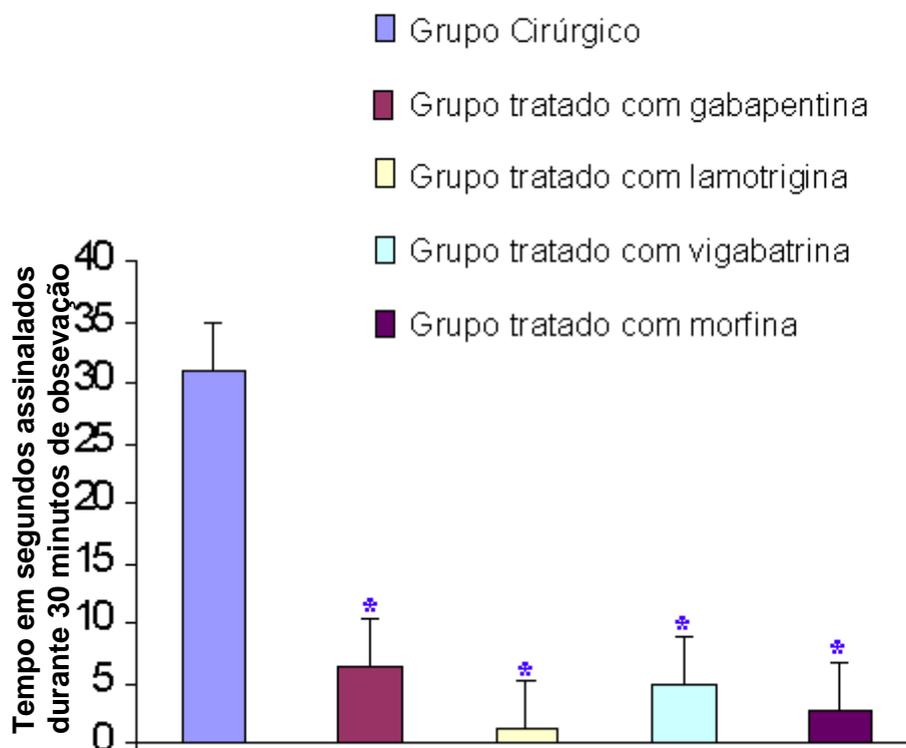
**COMPORTAMENTO: MORDER-SE À DIREITA**

Figura 23: Acha-se representado o tempo de execução do comportamento morder-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student-Newman-Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

## COMPORTAMENTO: MORDER-SE À ESQUERDA

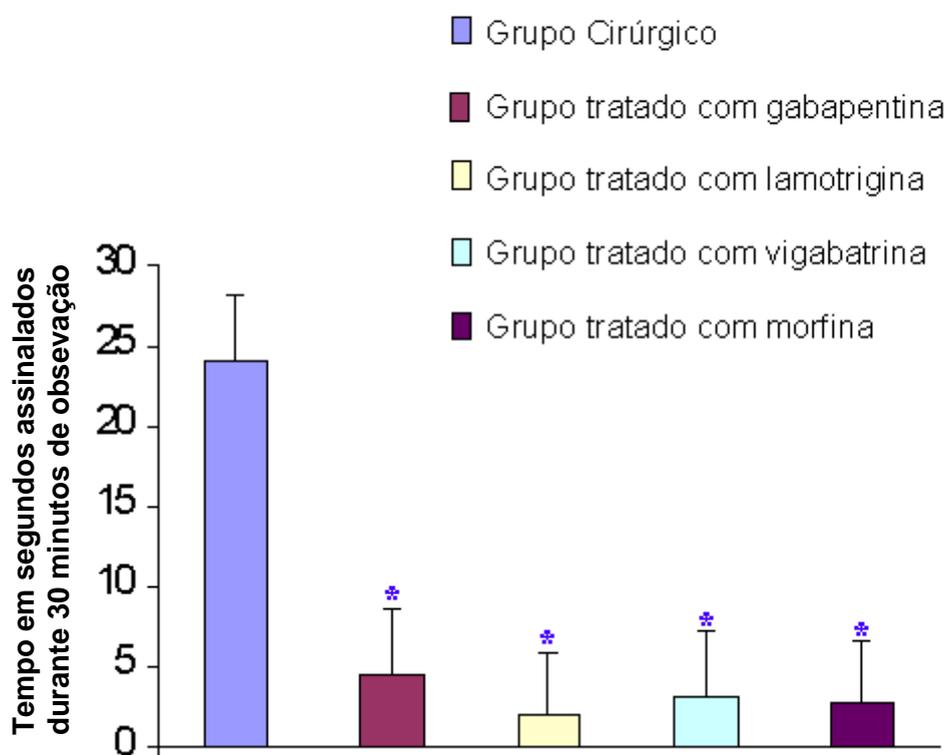


Figura 24: Encontra-se representado o tempo de execução do comportamento morder-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

**TABELA 03: Médias com diferença estatística dos comportamentos observados nos grupos cirúrgicos, grupo tratado com gabapentina, latrigina, vigabatrina e morfina.**

Grupo	Alimentar- se	Empinar- se	Exploratório	Dormir	Congela r	impar-se	Coçar- se a D	Coçar-se a E	Morder- se a D	Morder- se a E
Grupo Cirúrgico	16.55 <sup>a</sup>	8.55 <sup>a</sup>	1035.62 <sup>b</sup>	37.50 <sup>a</sup>	54.37 <sup>a</sup>	46.51 <sup>a</sup>	8.80 <sup>c</sup>	7.17 <sup>c</sup>	7.78 <sup>b</sup>	4.12 <sup>b</sup>
gabapentina	47.75 <sup>a</sup>	7.50 <sup>b</sup>	1133.13 <sup>b</sup>	49.63 <sup>a</sup>	45.63 <sup>a</sup>	48.0 <sup>a</sup>	7.25 <sup>a</sup>	0.25 <sup>a</sup>	25 <sup>c</sup>	.62 <sup>a</sup>
Lamotrigina	14.00 <sup>a</sup>	6.25 <sup>a</sup>	1027.63 <sup>b</sup>	79.25 <sup>b</sup>	30.25 <sup>b</sup>	25.75 <sup>a</sup>	.87 <sup>b</sup>	.87 <sup>d</sup>	.13 <sup>a</sup>	.00 <sup>a</sup>
Vigabatrina	65.87 <sup>a</sup>	3.50 <sup>b</sup>	1003.13 <sup>b</sup>	67.50 <sup>d</sup>	47.38 <sup>a</sup>	48.75 <sup>a</sup>	.75 <sup>c</sup>	1.13 <sup>a</sup>	.75 <sup>c</sup>	.25 <sup>a</sup>
Morfina	33.75 <sup>a</sup>	0.37 <sup>b</sup>	777.63 <sup>a</sup>	9.87 <sup>c</sup>	34.63 <sup>d</sup>	21.0 <sup>a</sup>	2.13 <sup>a</sup>	2,25 <sup>a</sup>	.75 <sup>a</sup>	.63 <sup>a</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância de 5%.

**5.2.1.8. Comportamento de latência da pata direita 40°C, latência da pata esquerda a 40°C, latência pata direita a 46°C e latência da pata esquerda a 46°C.**

Em relação aos testes térmicos, os ratos com moneuropatia ciática tratados com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina e morfina apresentaram aumento significativo ( $p < 0,05$ ) no tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C (Figs. 25 e 26). Pode-se sugerir através desses resultados que os estados de alodinia e hiperalgesia foram abolidos .

Quando se comparou a latência de retirada da pata direita e esquerda a 40°C e 46°C observou-se que nos diferentes tratamentos não houve diferenças significativas (Figs. 25, 26, 27 e 28. Tab. 04).

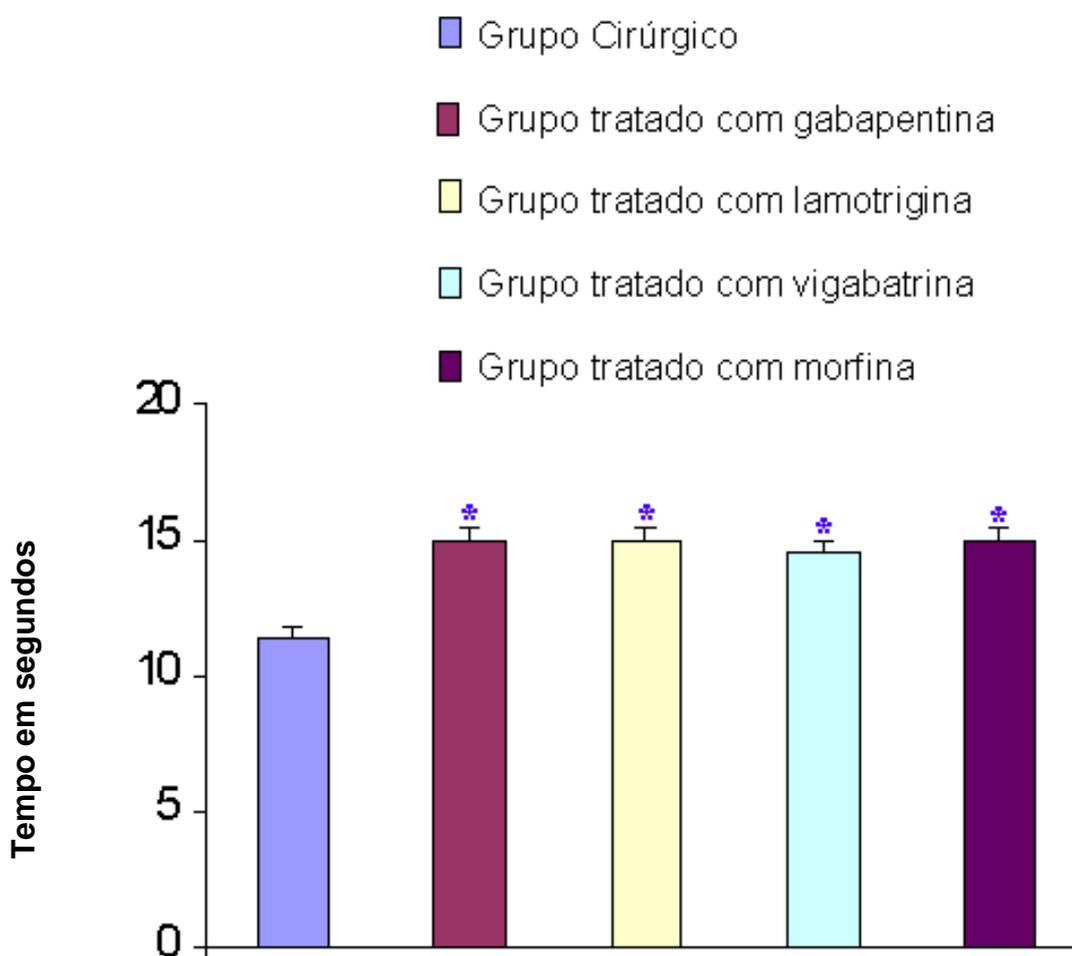
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 40°C**

Figura 25: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

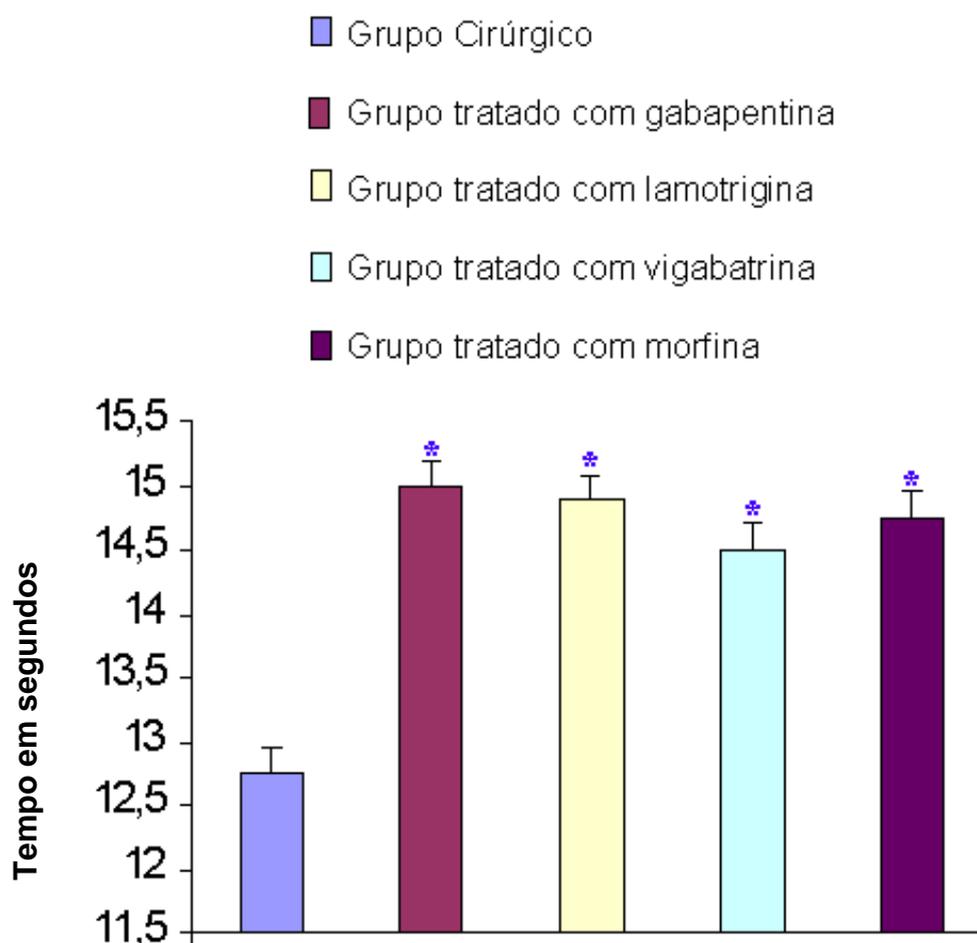
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 40°C**

Figura 26: Observa-se o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

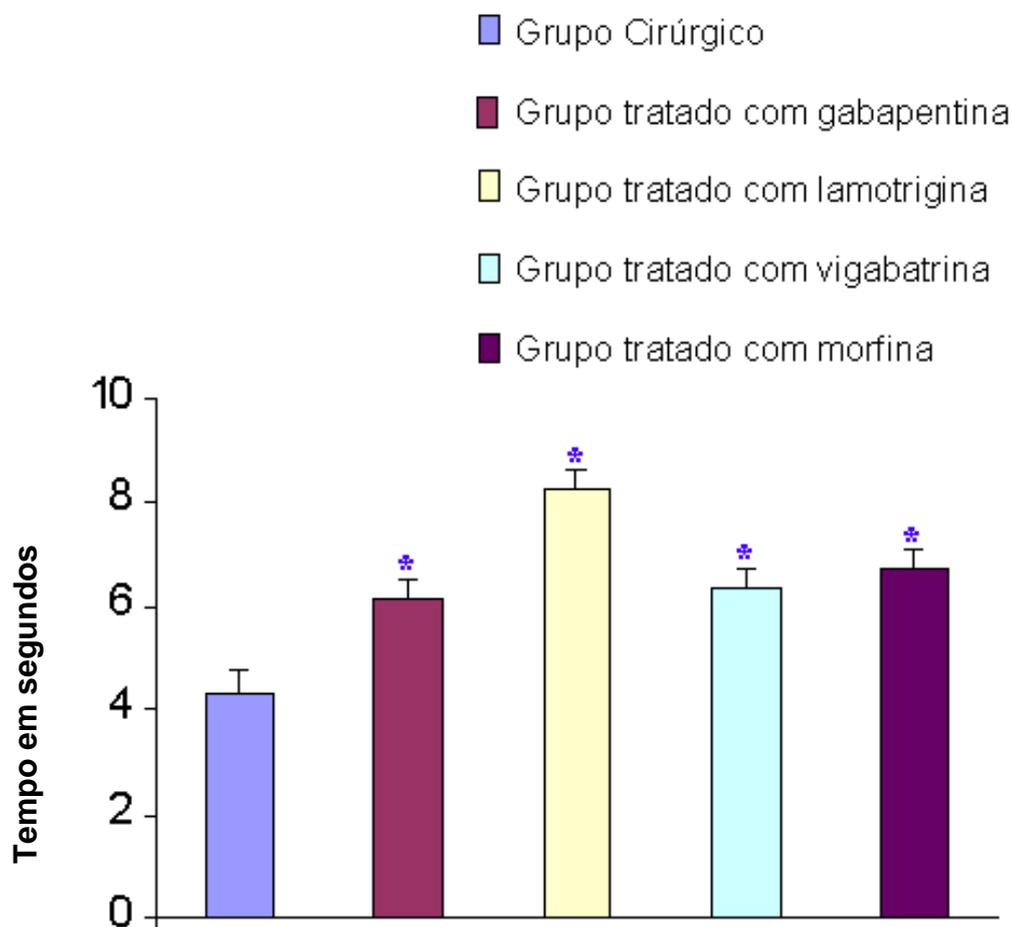
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 46°C**

Figura 27: Encontra-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

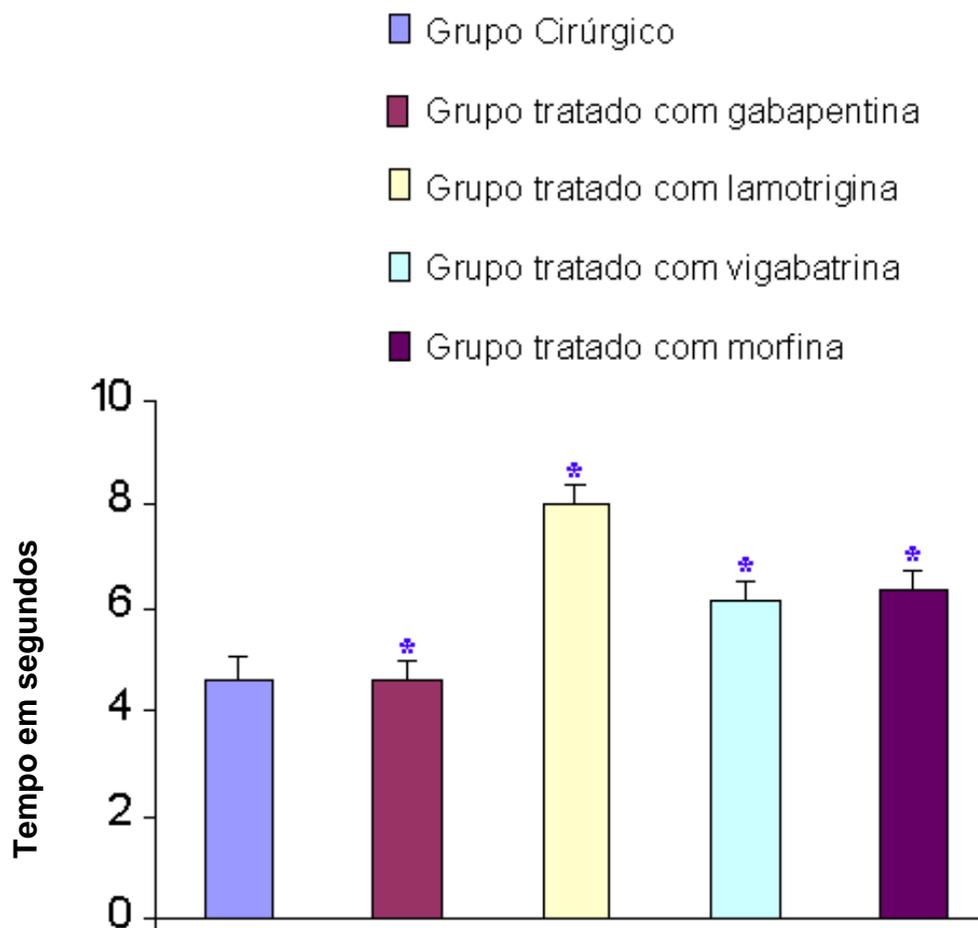
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 46°C**

Figura 28: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com gabapentina (grupo IV, n=8), lamotrigina (grupo V, n=8), vigabatrina (grupo VI, n=8) e morfina (grupo VII, n=8). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

**Tabela 04: Médias com diferença estatística dos testes térmicos nos grupos cirúrgicos e grupos tratados com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina e morfina.**

Grupo	Latência a 40° a E	Latência 40° a D	Latência a 46° a D	Latência 46° a E
Grupo Cirúrgico	12.12 <sup>a</sup>	11.42 <sup>a</sup>	4.36 <sup>a</sup>	4.62 <sup>a</sup>
gabapentina	15.00 <sup>b</sup>	15.00 <sup>b</sup>	6.13 <sup>b</sup>	5.62 <sup>ab</sup>
Lamotrigina	14.87 <sup>b</sup>	15.00 <sup>b</sup>	8.25 <sup>c</sup>	8.00 <sup>c</sup>
Vigabatrina	14.50 <sup>b</sup>	14.50 <sup>b</sup>	6.37 <sup>b</sup>	6.12 <sup>ab</sup>
Morfina	14.75 <sup>b</sup>	14.50 <sup>b</sup>	6.75 <sup>bc</sup>	6.37 <sup>b</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância 5%

## 5.2.2. Análise da etapa anatomo-farmacológico-comportamental

Reiterando o que foi explicitado na metodologia, nessa etapa, administrou-se morfina, morfina/naloxona e lidocaína através de uma cânula conectada a região periaqueductal. Analisou-se os comportamentos de alimentar-se (*eating*), empinar-se (*rearing*), exploração (correr, andar, cheirar (*sniffing*)), dormir/descansar (*rest-sleeping*), coçar-se (*scratching*), limpar-se (*grooming*), morder-se (*biting*) e congelar-se (*freezing*). O comportamento de coçar-se (*scratching*), bem como o de morder-se (*biting*) foi observado levando-se em consideração os membros direito e esquerdo, e os testes térmicos seguido os mesmos parâmetros dos experimentos anteriores.

### 5.2.2.1 Testes com morfina intra-periaqueductal

Após administração de morfina intra-periaqueductal nos animais com mononeuropatias ciática não observou-se alterações nos comportamentos de alimentar-se (*eating*), exploratórios (correr, andar, cheirar (*sniffing*)), limpar-se (*grooming*) e congelar-se (*freezing*) (Figs. 29, 30, 31 e 32). No entanto, o comportamento de empinar-se (*rearing*), apresentou-se significativamente aumentado ( $p < 0,05$ ) nos animais tratados com morfina intra-periaqueductal quando comparados aos animais com mononeuropatias foram tratados (Fig. 33).

Quanto ao comportamento de dormir/descansar (*rest-sleeping*) apresentou-se estatisticamente aumentado ( $p < 0,05$ ) quando comparado aos animais com mononeuropatia sem tratamento (Fig. 34).

Ao analisar os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*), verificou-se que esses se apresentaram significativamente reduzidos ( $p < 0,05$ ) nos ratos com mononeuropatias tratados com morfina intra-periaqueductal, comparados aos ratos com mononeuropatia não tratados com morfina (Figs. 35, 36, 37 e 38).

No tocante aos testes térmicos, os ratos com mononeuropatia ciática, tratados com morfina intra-periaqueductal apresentaram aumento significativo ( $p < 0,05$ ) no tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas

temperaturas de 40°C e 46°C (Figs. 39, 40, 41 e 42). Tal resultado sugere que a administração de morfina na área periaqueductal foi capaz de reverter a alodinia e hiperalgesia presente nos animais com mononeuropatia ciática.

#### **5.2.2.2 Testes com morfina associada a naloxona intra-periaqueductal**

Administrou-se morfina e em seguida naloxona na região periaqueductal nos animais do grupo experimental IX. Os comportamentos de alimentar-se (*eating*), exploratórios (correr, andar, cheirar (*sniffing*)), limpar-se (*grooming*) e congelar-se (*freezing*) não sofreram alterações significativas quando comparados aos animais com mononeuropatia ciática que não foram tratados. Da mesma forma, não houve diferenças significativas entre si em relação aos animais tratados somente com morfina intra-periaqueductal (Figs. 29, 30, 31 e 32. Tab. 05).

Com relação ao comportamento de empinar-se (*rearing*) nos animais tratados com morfina/naloxona ocorreu um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) quando comparados aos animais que apresentaram mononeuropatias e que não foram tratados. Contudo, quando comparados aos animais tratados somente com morfina verificou-se que não houve diferenças (Fig. 33. Tab. 05).

Analisando o comportamento de dormir/descansar (*rest/sleeping*) constatou-se um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) deste comportamento nos animais tratados com morfina/naloxona, comparados aos animais com mononeuropatias não tratados. Porém, quando comparado com os animais em que administrou-se somente morfina, verificou-se que ocorreu um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) desse comportamento (Fig. 34. Tab. 05).

No que se refere aos comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*) e morder-se à esquerda (*biting E*), observou-se que os animais tratados com morfina/naloxona apresentaram uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em comparação com os ratos com mononeuropatias ciática não tratados (Figs. 35 e 38) e significativamente aumentados ( $p < 0,05$ ) quando comparados com os animais tratados somente com morfina. (FigS. 35 e 38. Tab. 05). Já com relação ao comportamento de coçar-se à esquerda (*scratching E*) e morder-se à direita (*biting*

D) nos animais tratados com morfina/naloxona foi observado que não houve diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) quando comparados aos animais com mononeuropatias não tratados, porém quando comparados com os animais tratados com morfina observou-se que ocorreu um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) deste comportamento (Figs. 36 e 37. Tab. 05).

Ao analisar os resultados dos testes térmicos nos ratos com mononeuropatia ciática tratados com morfina/naloxona intra-periaqueductal detectou-se que não houve diferenças significativas do tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e da pata esquerda a 46°C quando comparados ao do grupo cirúrgico (Figs. 39, 40 e 42), sugerindo que a alodinia e a hiperalgesia presentes não foi revertida. No entanto, quando comparada o grupo com morfina/naloxona com o grupo tratado com morfina verificou-se que este último apresentou aumento do tempo de latência (Tab. 06).

Em relação à resposta ao tempo de latência da pata direita a 46°C verificou-se que houve um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) deste tempo nos animais com mononeuropatias tratados com morfina/naloxona quando comparados com os animais não tratados (Fig. 41. Tab. 06). Porém, quando comparada o tempo de latência de retirada da pata direita a 46°C dos animais tratados com morfina/naloxona com os animais tratados apenas com morfina percebeu-se que houve uma redução significativa desse comportamento (Fig. 41. Tab. 06).

### 5.2.2.3 Testes com lidocaína intra-periaqueductal

Quando a lidocaína foi administrada na região periaqueductal dos animais com mononeuropatias observou-se que os comportamentos alimentar-se (*eating*), exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)), limpar-se (*grooming*), congelar-se (*freezing*), dormir/descansar (*rest-sleeping*), coçar-se à direita (*scratching D*) e morder-se à esquerda (*biting E*) não apresentaram diferenças significativas quando comparados aos animais com mononeuropatia ciática não tratados (Figs. 29, 30, 31, 32, 34, 35 e 38. Tab. 05). Já quanto ao comportamento de empinar-se (*rearing*) observou-se que ocorreu um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) deste comportamento nos animais tratados com lidocaína, comparados com os animais não tratados (Fig. 33).

Quanto aos comportamentos coçar-se à esquerda (*scratching E*) e morder-se à direita (*biting D*), por sua vez, apresentaram-se estatisticamente aumentados ( $p < 0,05$ ) nos animais tratados com lidocaína e comparados aos animais com mononeuropatias sem tratamentos (Figs. 36 e 37. Tab. 05).

Na análise dos testes térmicos nos ratos com mononeuropatias tratados com lidocaína verificou-se que à temperatura de 40°C, não houve diferenças significativas quanto à latência de retirada das patas direita e esquerda quando comparados com os animais não tratados (Figs. 39 e 40). Porém quando comparados com os animais tratados com morfina verificou-se que ocorreu uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) do tempo de retirada da pata direita (Tab. 06).

Ao realizar análise dos testes térmicos à temperatura de 46°C observou-se que não houve diferenças significativas entre os animais tratados com lidocaína em relação aos animais que não foram tratados (Figs. 41 e 42).

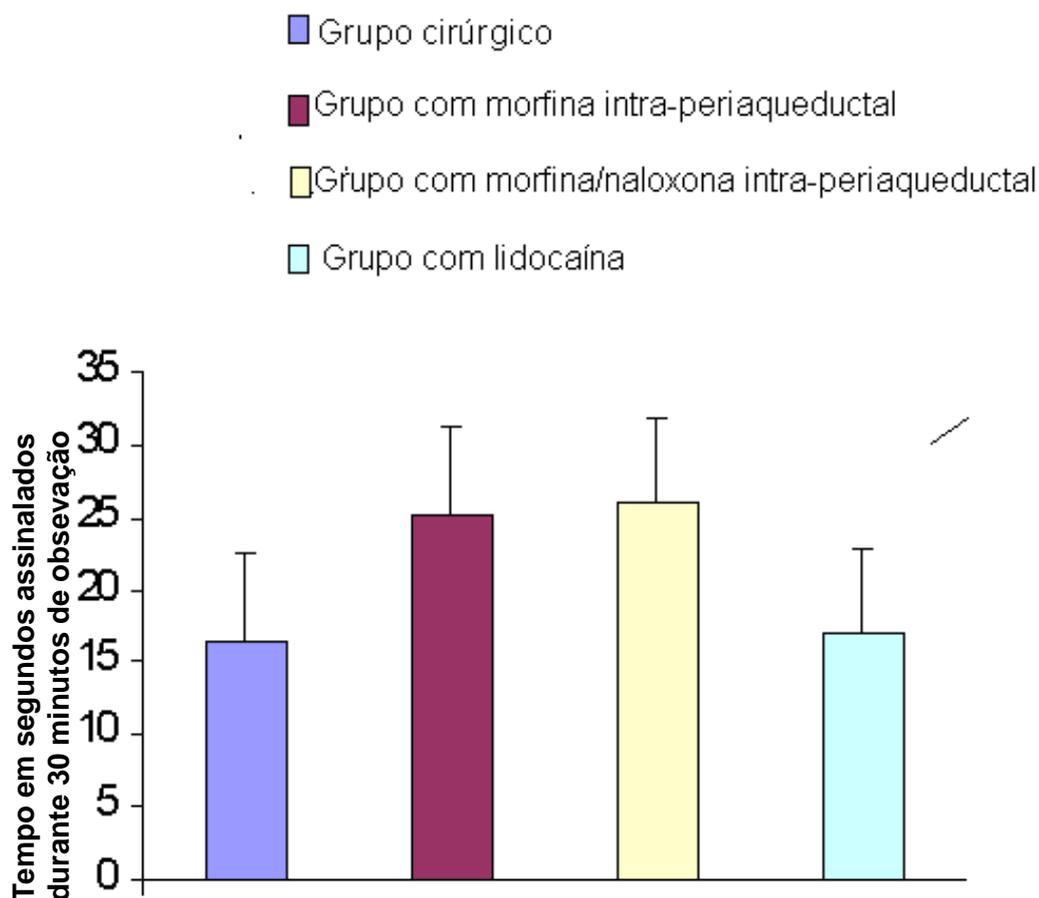
**COMPORTAMENTO: ALIMENTAR-SE**

Figura 29: Acha-se representado o comportamento de alimentar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Bonferroni ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

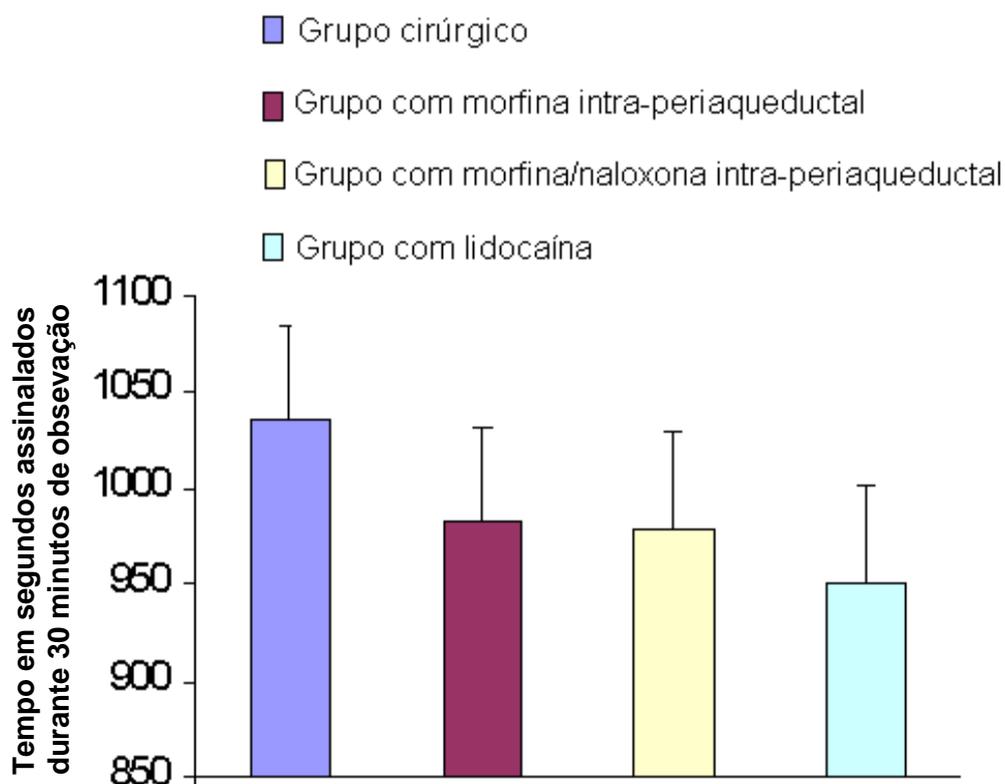
**COMPORTAMENTOS: EXPLORATÓRIOS**

Figura 30: Acham-se representado os comportamentos exploratórios observados nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

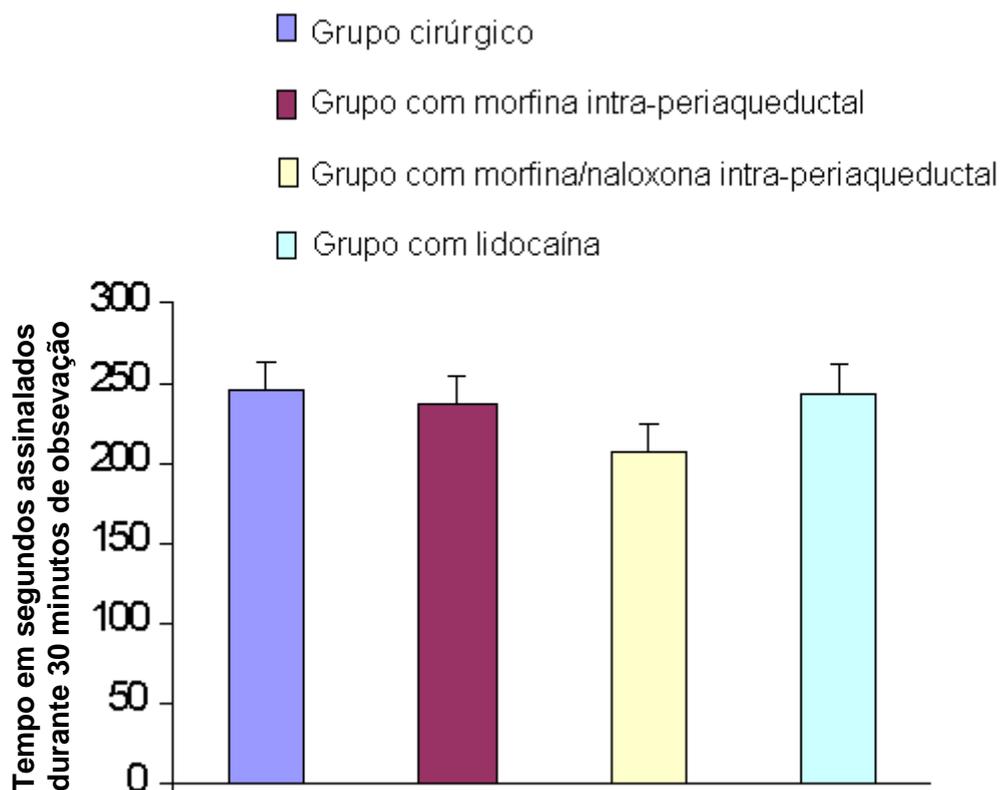
**COMPORTAMENTO: LIMPAR-SE**

Figura 31: Acha-se representado o comportamento de limpar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

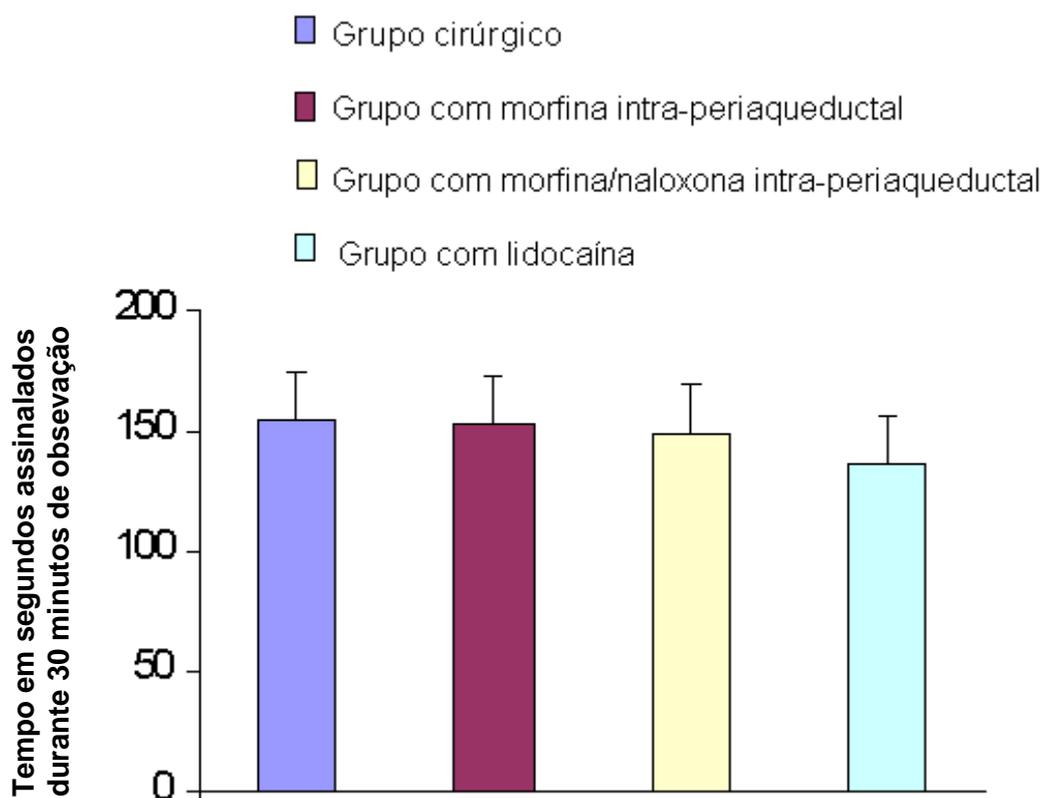
**COMPORTAMENTO: CONGELAR-SE**

Figura 32: Acha-se representado o comportamento de congelar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

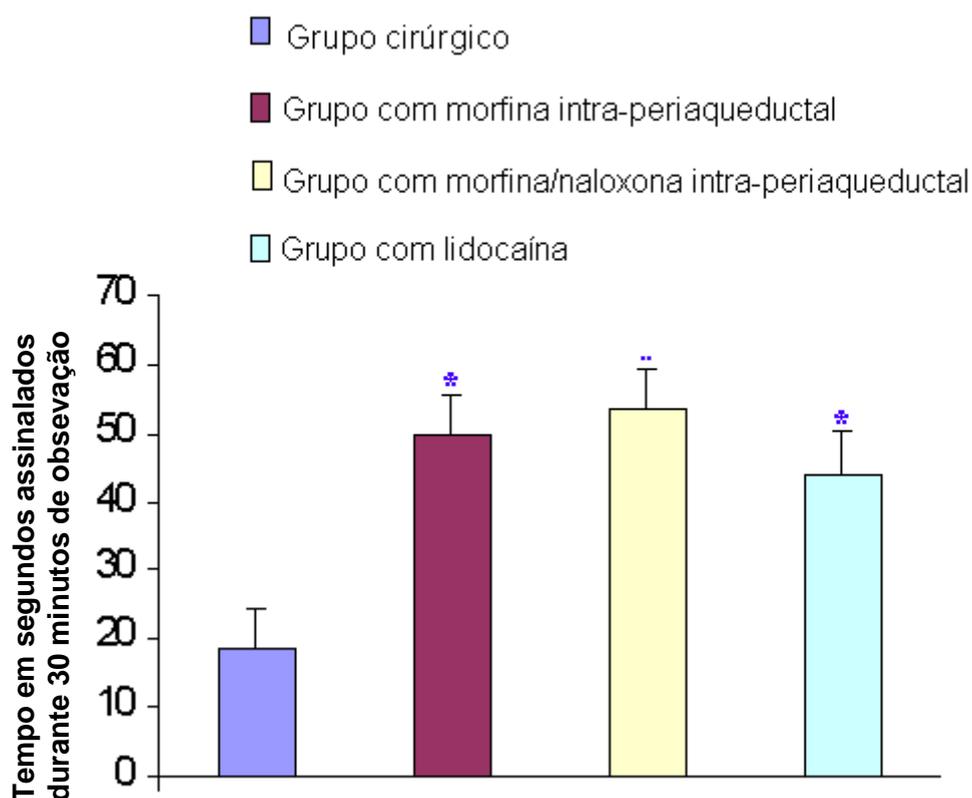
**COMPORTAMENTO: EMPINAR-SE**

Figura 33: Acha-se representado o comportamento de empinar-se observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

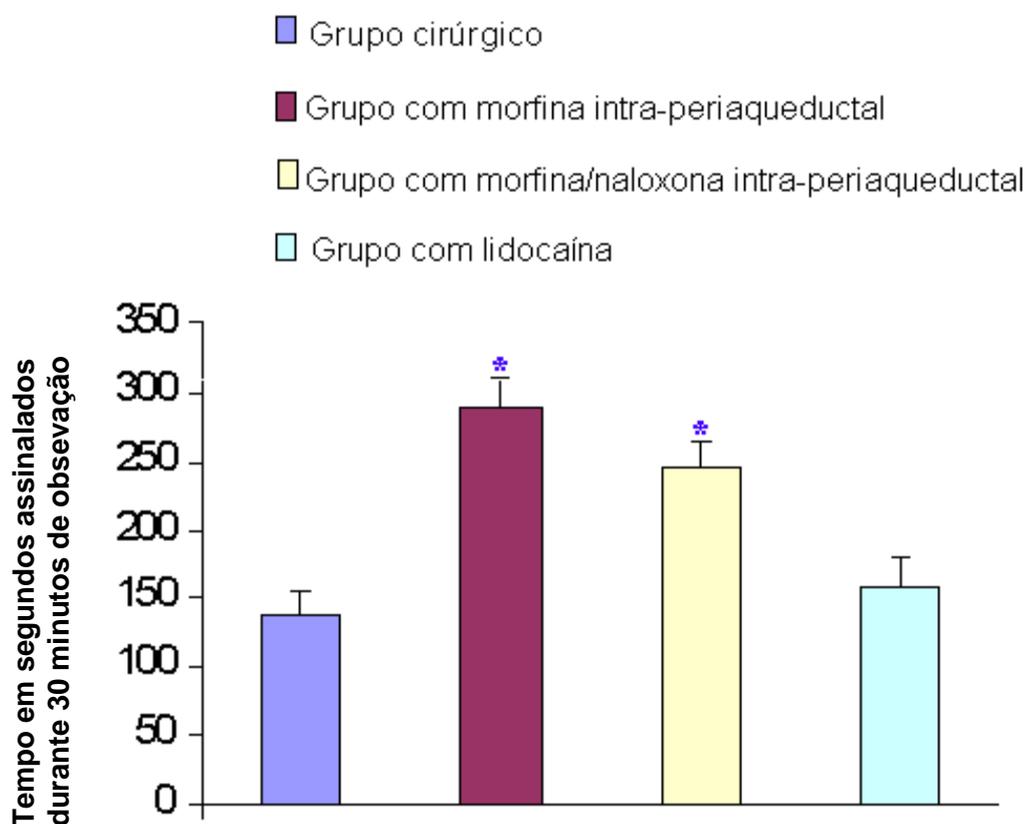
**COMPORTAMENTO: DORMIR/DESCANSAR**

Figura 34: Acha-se representado o comportamento de dormir/descansar observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueuductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueuductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueuductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

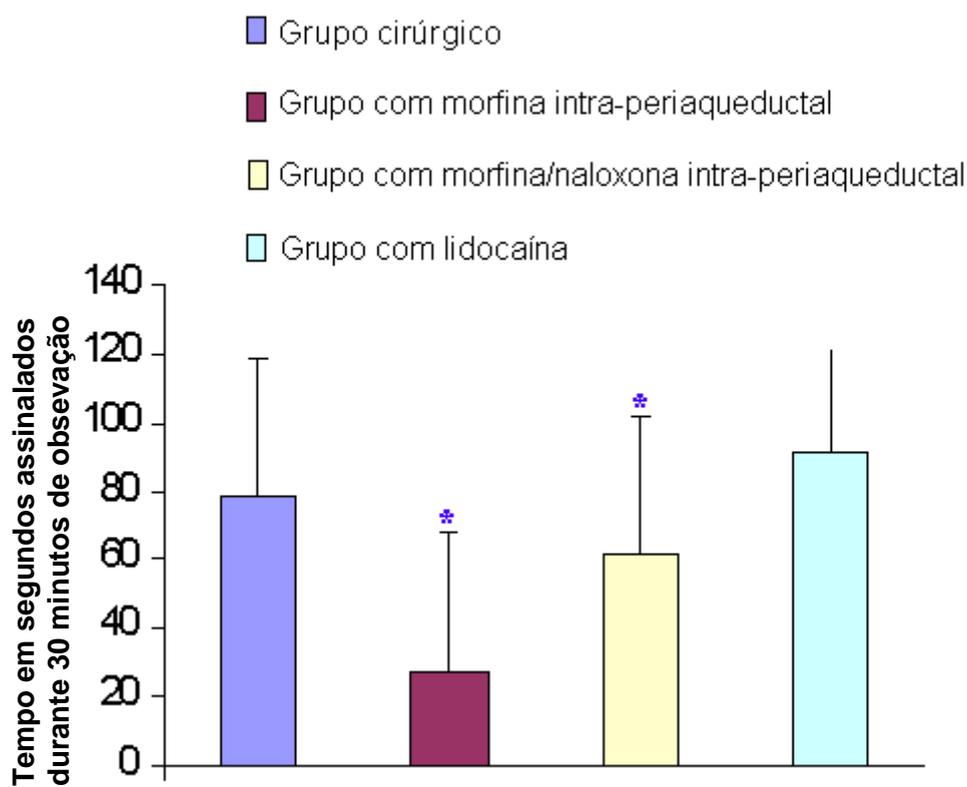
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À DIREITA**

Figura 35: Acha-se representado o comportamento de coçar á direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

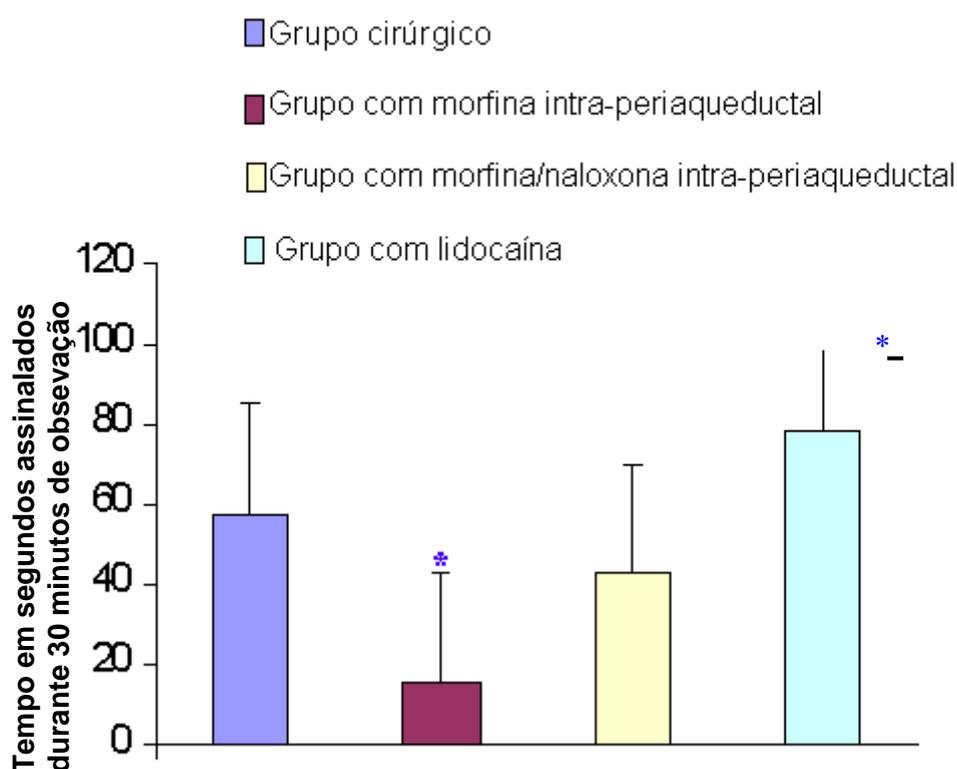
**COMPORTAMENTO: COÇAR-SE À ESQUERDA**

Figura 36: Acha-se representado o comportamento de coçar-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student - Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

## COMPORTAMENTO: MORDER-SE À DIREITA

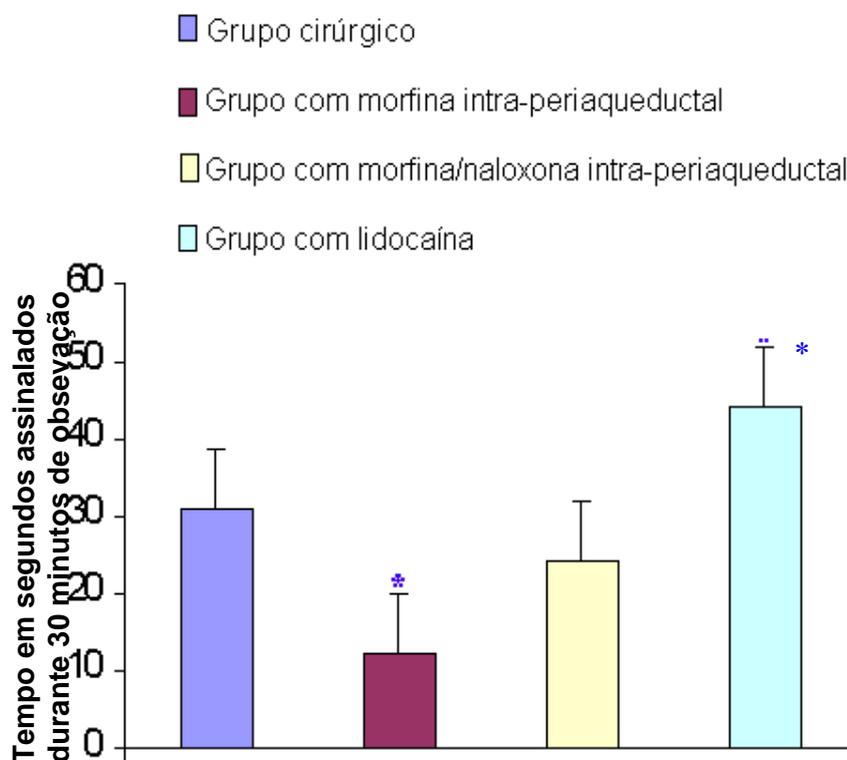


Figura 37: Acha-se representado o comportamento de morder-se à direita observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

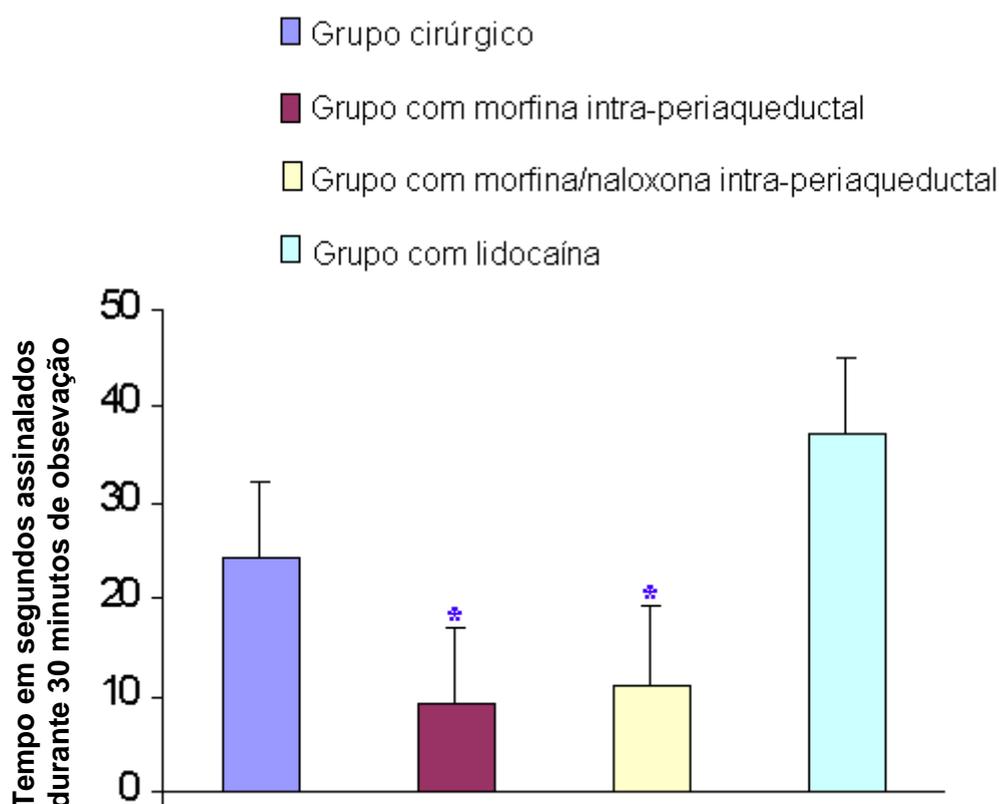
**COMPORTAMENTO: MORDER-SE À ESQUERDA**

Figura 38: Acha-se representado o comportamento de morder-se à esquerda observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student - Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

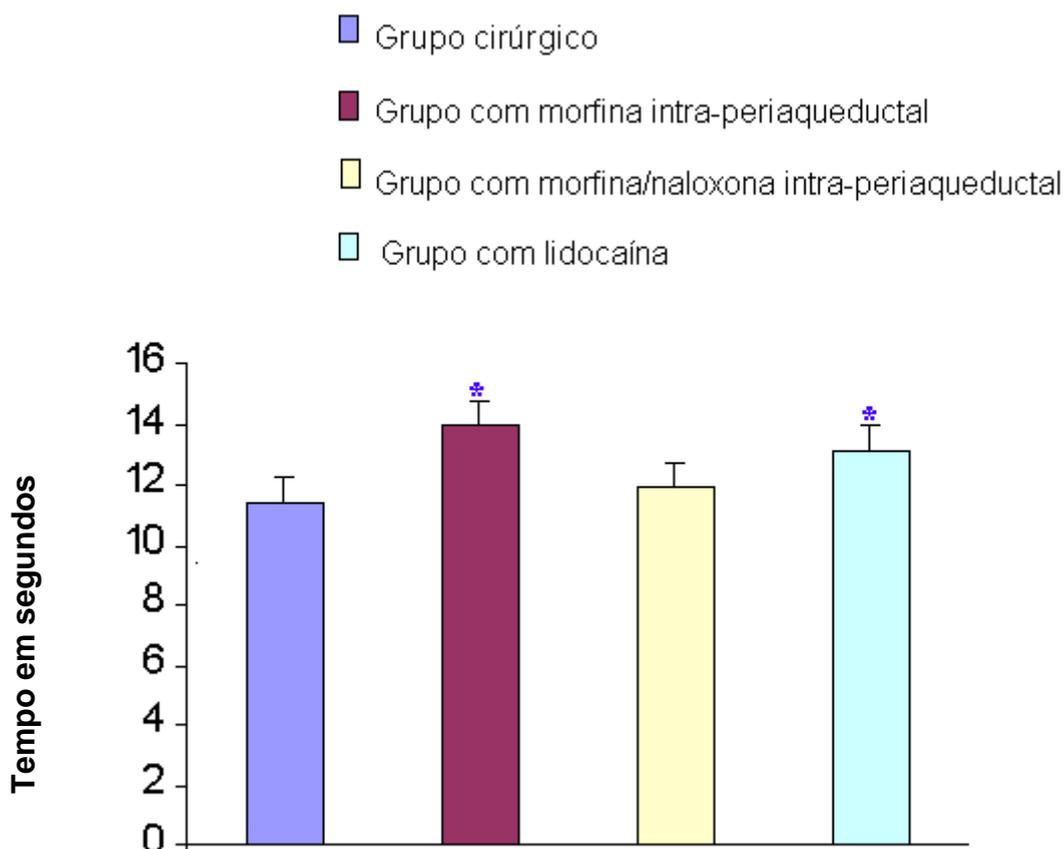
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 40°C**

Figura 39: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student - Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

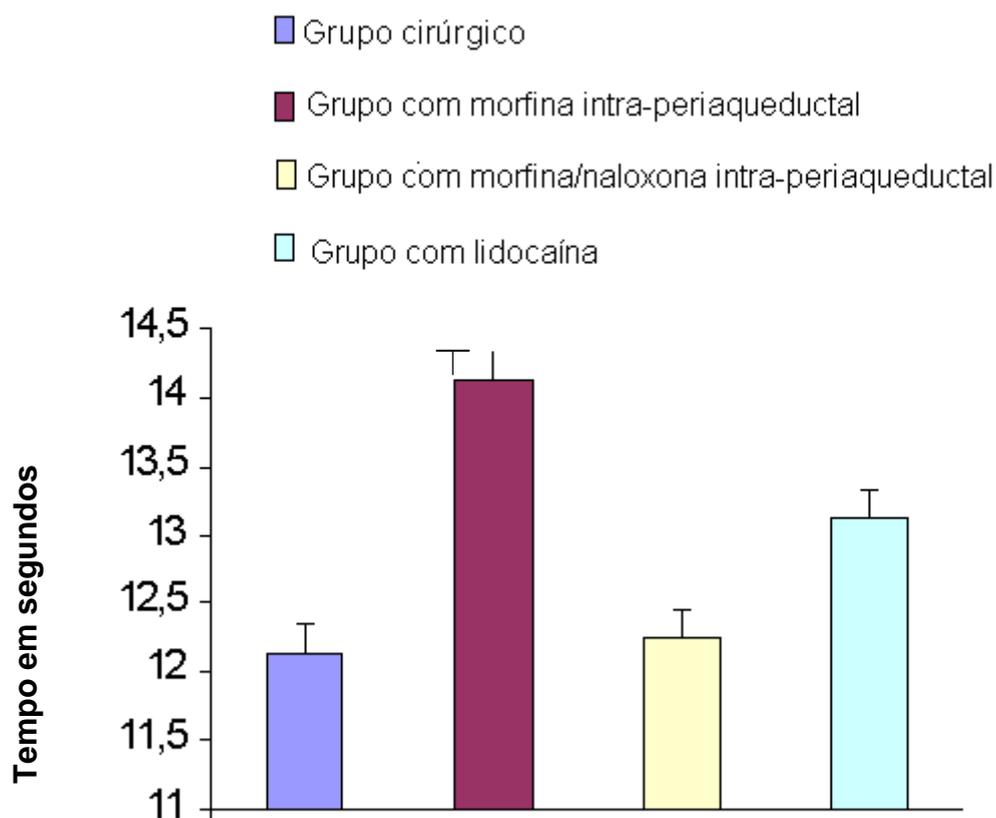
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 40°C**

Figura 40: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 40°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

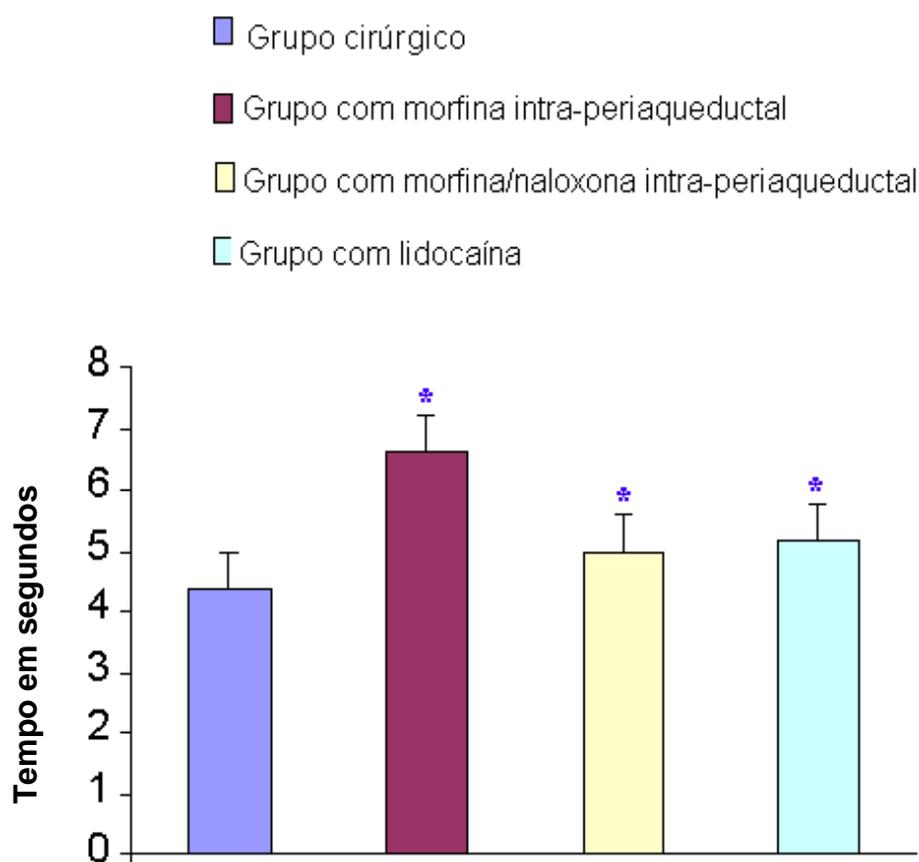
**LATÊNCIA: PATA DIREITA 46°C**

Figura 41: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata direita a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/naloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student - Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

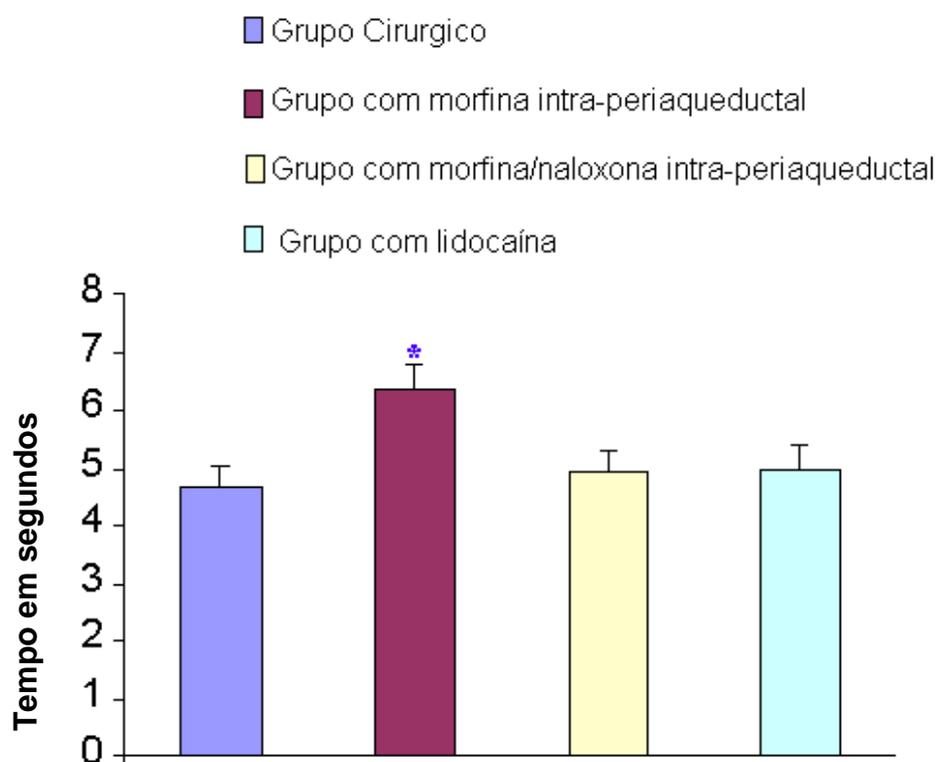
**LATÊNCIA: PATA ESQUERDA 46°C**

Figura 42: Acha-se representado o tempo de latência de retirada da pata esquerda a 46°C observado nos grupos de animais com mononeuropatia ciática. Grupo cirúrgico (n=8), animais com mononeuropatia tratados com morfina intra-periaqueductal (grupo VIII, n=7), morfina/haloxona intra-periaqueductal (grupo IX, n=7) e lidocaína intra-periaqueductal (grupo X, n=7). Os valores estão expressos em média  $\pm$  EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

\* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Student – Newman - Keuls ( $P < 0,05$ ), em relação aos valores obtidos no grupo cirúrgico.

**Tabela 05: Médias com diferença estatística dos comportamentos nos grupos cirúrgicos e grupos tratados com morfina, morfina/naloxona e xilocaina administrada na região periaqueductal.**

Grupo	Alimentar-se	Impinar-se	Exploratório	Dormir	Congelar	impar-se	Coçar-se a D	Coçar-se a E	Morder-se a D	Morder-se a E
Grupo Cirúrgico	16.55 <sup>a</sup>	18.50 <sup>a</sup>	1035.62 <sup>a</sup>	37.62 <sup>a</sup>	54.37 <sup>a</sup>	46.37 <sup>a</sup>	8.75 <sup>a</sup>	7.00 <sup>a</sup>	1.00 <sup>a</sup>	4.37 <sup>b</sup>
Morfina	25,25 <sup>a</sup>	9.62 <sup>b</sup>	982.62 <sup>a</sup>	90.25 <sup>c</sup>	52.37 <sup>a</sup>	35.62 <sup>a</sup>	27.87 <sup>b</sup>	5.12 <sup>b</sup>	2.12 <sup>b</sup>	.12 <sup>a</sup>
Morfina/naloxona	25.87 <sup>a</sup>	3.37 <sup>b</sup>	979.37 <sup>a</sup>	45.75 <sup>b</sup>	49.00 <sup>a</sup>	07.62 <sup>a</sup>	1.37 <sup>c</sup>	2.37 <sup>a</sup>	4.00 <sup>a</sup>	1.12 <sup>a</sup>
Xilocaina	16.87 <sup>a</sup>	4.12 <sup>b</sup>	951.00 <sup>a</sup>	60.12 <sup>a</sup>	36.00 <sup>a</sup>	43.12 <sup>a</sup>	1.00 <sup>a</sup>	8.37 <sup>c</sup>	3.87 <sup>c</sup>	7.12 <sup>c</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância 5%

**Tabela 06: Médias com diferença estatística dos testes térmicos nos grupos cirúrgicos e grupos tratados com morfina, morfina/naloxona e xilocaina administrada na região periaqueducal.**

Grupo	Latência a 40° a D	Latência 40° a E	Latência a 46° a D	Latência 46° a E
Grupo Cirúrgico	12.37 <sup>a</sup>	11.50 <sup>a</sup>	4.25 <sup>b</sup>	4.75 <sup>a</sup>
Morfina	14.12 <sup>b</sup>	14.00 <sup>c</sup>	6.62 <sup>c</sup>	6.37 <sup>b</sup>
Morfina/naloxona	12.25 <sup>b</sup>	11.87 <sup>a</sup>	5.00 <sup>a</sup>	4.87 <sup>a</sup>
Xilocaina	13.12 <sup>a</sup>	13.12 <sup>b</sup>	5.12 <sup>a</sup>	5.00 <sup>a</sup>

Letras diferentes na mesma coluna diferem estatisticamente ao nível de significância 5%

**Tabela 07:** Refere uma visão sinóptica dos resultados dos grupos cirúrgico, tratados com gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, morfina (IM) e grupos tratados com morfina, morfina/naloxona e xilocaína intraperiaqueductal.

Comportamento	Obs. Quant	Testes farmacológico/Comportamental				Testes anatomo/farmacológico/comportamental		
		aba	amo	iga	orf	Morf.	Morf/nalax	Lidoc
Alimentar-se	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Empinar-se	↓	↑	NS	↑	↑	↑	↑	↑
Exploratório	↓	NS	NS	NS	↓	NS	NS	NS
Dormir/descançar	↑	NS	↑	↑	↑	↑	↑	NS
Congelar-se	↑	NS	↑	NS	↑	NS	NS	NS
Limpar-se	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Cocar-se a D	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	NS
Cocar-se a E	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Morder-se a D	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Morder-se a E	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	NS
Latência à 40°C-D	↓	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑
Latência à 40°C-E	↓	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS
Latência à 46°C-D	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Latência à 46°C-E	↓	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS

↑ = aumentado; ↓ = reduzido; **NS**= não significativo

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Considerações gerais

#### 6.1.1. Modelos de dor

A busca constante dos conhecimentos que envolvem os mecanismos das dores neuropáticas crônica tem levado os pesquisadores a tentarem modelos que melhor desenvolvam os comportamentos de dor neuropática. Vários modelos foram desenvolvidos. Os modelos de deafferentação animal, indução de trauma, modelos irritativos assim como os modelos ablasivos são exemplos de modelos de dor onde se buscam os mecanismos envolvidos nos processos dolorosos. Porém, existem várias restrições a cada um desses modelos e ainda existem muitas lacunas que precisam ser preenchidas para que possamos compreender melhor os mecanismos envolvidos nas dores neuropáticas crônicas e com isso desenvolver um tratamento adequado e eficiente. No entanto para isso ocorra é necessário o desenvolvimento de modelos que tentem reproduzir os sinais de dor neuropática crônica que mais se assemelham aos da condição humana.

Procuramos durante o desenvolvimento desse trabalho reproduzir o modelo de dor neuropática crônica experimental (mononeuropática ciática compressiva) desenvolvido por Bennett et Xie (1988) e modificado Seltzer *et al.*, (1990). Esse modelo foi reproduzido por Moura *et al.*, em 1995, objetivando estudar o comportamento de coçar-se (*scratching*), considerado um dos comportamentos de dor neuropática crônica. Esse mesmo comportamento foi observado no modelo da artrite adjuvante crônica (DE CASTRO-COSTA *et al.*, 1981, 1987).

#### 6.1.2. Comportamentos de dor

Em nosso trabalho analisamos dez grupos de animais: um grupo controle, um grupo pseudo-operado e oito grupos operados, onde somente os animais que sofreram constrição do nervo ciático desenvolveram mononeuropatia ciática e somente neles observamos mudanças comportamentais.

O grupo controle (GI) e o grupo pseudo-cirúrgico (GII) não apresentaram diferenças estatísticas em relação aos comportamentos analisados (Fig. 01 a 14) nos levando a acreditar que o processo cirúrgico a qual esses animais se submeteram não induz a interferências nos comportamentos e portanto não leva a dor neuropática crônica. Isso consubstancia a idéia de que para o desenvolvimento da síndrome neuropática é necessário que ocorra lesão do nervo (MOURA *et al*, 1995; SANTOS *et al*, 1995; ALVES *et al*, 1998).

O comportamento de autotomia foi observado em somente 5 dos animais operados, perfazendo um total de 8,19% dos animais. Observou-se que nesse trabalho o comportamento de autotomia esteve presente em um número muito pequeno de animais, indicando que esse não está presente em todos os casos de dor neuropática crônica e portanto não deverá ser um comportamento indicativo de dor neuropática crônica. Nossos resultados discordam de alguns autores que verificaram que animais que sofreram constrição do nervo ciático apresentam comportamento de autotomia (WALL *et al.*, 1979; CODERRE *et al.*, 1986).

Algumas mudanças comportamentais observadas nos animais com mononeuropatias desses experimentos são sugestivas de dor crônica, tais como o comportamento de coçar-se (*scratching*) (SWEET, 1981). Observamos um aumento desse comportamento nos membros direito e esquerdo, isto é, coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*) (Fig. 05, 06). Verificou-se também que os animais com mononeuropatia ciática apresentaram aumento do comportamento de morder-se à direita (*biting D*) e morder-se à esquerda (*biting E*) (Fig. 09, 10). Esses achados corroboram com alguns autores que encontraram que este modelo conduz a sinais espontâneos de dor, tais como hiperalgesia e alodinia (SELTZER *et al*; 1990) e o aumento do comportamento de coçar-se (*scratching*) (DE CASTRO-COSTA *et al.*, 1986; ALVES *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1995; KUPERS *et al*, 1992; MOURA *et al.*, 1995).

Alguns autores estudaram aumento do comportamento de coçar-se como sinal de dor crônica em outros modelos. No modelo de artrite adjuvante crônica os ratos apresentaram aumento desse comportamento (DE CASTRO-COSTA *et al*, 1981, 1987) que foi revertido com a administração de morfina. Além disso, Wiesenfeld e Lindbloom (1980) observaram que lesões neurais no sistema nervoso provocaram o aumento do comportamento de coçar-se e Sweet, em 1981,

assim como Levitt, em 1985, mostraram que nos modelos de deafferentação no sistema nervoso central e periférico ocorreu aumento desse comportamento.

Observou-se que aumento do comportamento de coçar-se (*scratching*) foi maior no membro posterior direito (membro lesionado), porém houve um aumento relativo desse comportamento também no membro esquerdo, membro contralateral. Acredita-se que ocorra o fenômeno da dor em espelho, que tem sido relatada no membro contralateral em animais que sofreram injeção de formalina na pata direita (ALLOISI *et al*, 1993). Nossos resultados corroboram com os achados de Moura *et al*, (1995), Santos *et al*, (1995) e Alves *et al*, (1998), que relatam o aumento do comportamento de coçar-se no membro contralateral e é provável que isso ocorra por envolvimento de interneurônios contralaterais a lesão.

Os comportamentos relacionados a dor devido à injúria de nervo periférico resulta parcialmente do aumento na transdução sensitiva de aferentes primários e aumento da atividade dentro do Sistema Nervoso Central (BURGESS *et al*, 2002; CODERRE *et al*, 1993; PORRECA *et al*, 2002). O resultado da injúria do nervo periférico são descargas ectópicas anormais do local da injúria ou da raiz do gânglio dorsal, causando manifestações de comportamentos de dor neuropática (YAKSH e CHAPLAN, 1997; GRACEY *et al*, 1992; SHEEN; CHUNG, 1993; YOON *et al*, 1998).

Para medir a presença de alodinia e/ou hiperalgesia realizamos os testes térmicos descrito por Attal *et al*. (1990), onde este recomenda que as patas posteriores devem ser mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C.

Os animais do nosso estudo com mononeuropatia ciática compressiva apresentaram alodinia e hiperalgesia (Fig. 11, 12, 13, 14). Nossos achados corroboram com a literatura que cita que a dor neuropática é circundada por um número variado de síndromes de dor, com etiologias variadas, no entanto, tem em comum a presença de hiperalgesia e alodinia, dor espontânea e paraestesia (Bennett, 1994), sugerindo que existem mecanismos fundamentais que são comuns nas diferentes síndromes (WOOLF; MANION, 1999). Estudos relatam que a presença de alodinia é um sintoma de dor neuropática crônica (MOURA *et al*, 1995, SANTOS *et al*, 1995, ALVES *et al*, 1998).

Frost *et al*, (1988) citaram em seus trabalhos que alodinia ao frio é um sintoma característico de dor neuropática, sendo particularmente resistente às

intervenções farmacológicas (KAYSER *et al.*, 1995; IDÄNPÄÄÄN-HEIKKILÄ; GUILBANDO, 1999; JASMIN *et al.*, 1998; KAYSER; CHRISTENSEN, 2000).

Kayser e Christensen (2000) verificaram que os ratos com injúria por constrição unilateral do nervo ciático exibiram claramente sensibilidade anormal para a dor, com diminuição do limiar para a vocalização para o estímulo mecânico e redução da latência para a luta em resposta ao estímulo térmico pelo frio (a uma temperatura de 10°C).

Em concordância com observações prévias (KAYSER; CHRISTENSEN, 2000), o limiar da vocalização pela pressão da pata, foi marcadamente reduzida 2 semanas após a ligação do nervo ciático (KAISER *et al.*, 2003). O limiar da vocalização para a pressão da pata contralateral, foi também reduzida, mas com uma menor extensão. Em contraste, o limiar de vocalização de ratos pseudo-operados não foram diferentes daquelas mensuradas em animais intactos (Kaiser *et al.*, 2003). Alguns modelos, tais como ligação do nervo ciático e de nervos espinhais e indução de neuropatia diabética conduzem ao desenvolvimento longo e durável de hiperalgesia e alodinia térmica e mecânica (BENNETT; XIE, 1988; SELTZER *et al.*, 1990; KIM; CHUNG, 1992; IDÄNPÄÄÄN-HEIKKILÄ; GUILBANDO, 1999).

Em nossos experimentos observamos que os animais apresentaram hiperalgesia e alodinia no membro contralateral, isso também foi observado por Fox *et al.* (2003) quando relataram que animais com ligação parcial do nervo ciático exibiram pronunciada hiperalgia mecânica no membro ipsilateral. Esse mesmo autor encontrou que cobaias com ligação do nervo ciático desenvolveram hiperalgesia similar a de ratos, em ambos os membros lateral e contra-lateral.

Em modelos animais de dor neuropática ou inflamatória, há uma acentuação na excitabilidade na resposta da ativação de entradas sinápticas de neurônios sensoriais primários na medula espinhal dorsal. Esta acentuação na emissão de sinais nociceptivos poderia ser atribuído ao incremento nas entradas pré-sinápticas de neurônios sensoriais aferentes primários (Dubner e Ruda, 1992), incremento na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal (YASHPAL *et al.*, 1982; RYU *et al.*, 1988) ou mudanças em outras respostas moduladoras como caminhos descendentes ou intermediários (PORRECA *et al.*, 2002). Inúmeros estudos têm demonstrado que há um incremento no conteúdo e na liberação de

neurotransmissores peptidérgicos, substância P (SP) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) por neurônios sensitivos de pequeno diâmetro em modelos de dor inflamatória e neuropática (NANAYAMA *et al.*, 1989; DONNERER *et al.*, 1992; GARRY e HARGREAVES, 1992; VASKO, 1995; SOUTHALL *et al.*, 1998; VANDERAH *et al.*, 2001).

## **6.2. Análises dos comportamentos á luz de efeitos farmacológicos**

A dor neuropática é clinicamente muito difícil, responde pobremente aos opióides e aos antiinflamatórios não-esteroidais, sendo tratada atualmente com drogas anti-epilépticas e antidepressivas, entretanto, ambos têm um uso limitado por seus efeitos adversos (BACKONJA, 2000; TREMONT-LUKATS *et al.*, 2000). Vários analgésicos vêm sendo estudados nas dores neuropáticas. Alguns de ação central, alguns de ação periférica. Nos últimos anos tem-se procurado fazer uso de algumas drogas anticonvulsivantes de forma mais abrangente.

Atualmente existem várias drogas utilizadas com esse objetivo porém ainda com efeito incompleto, pois, os pacientes têm sua dor aliviada por período do processo passando então a sentir a dor com a mesma intensidade, isso provavelmente se deve principalmente devido a plasticidade neuronal presente.

### **6.2.1. Análise da primeira etapa dos testes farmacológicos**

Os anticonvulsivantes carbamazepina e a fenitoina tem sido utilizados há alguns anos no tratamento das condições neuropáticas (MCQUAY *et al.*, 1995; SINDRUP; JENSEN, 1999) e, recentemente, alguns estudos têm indicado algumas drogas anti-epilépticas como a gabapentina e lamotrigina no tratamento da dor crônica. Alguns estudos relatam que essas são efetivas no tratamento da neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e neuralgia do trigêmio (ROWBOTHAM *et al.*, 1998; BACKONJA *et al.*, 1998; RICE *et al.*, 2001).

Os anticonvulsivantes e os antidepressivos tricíclicos têm sido exposto como eficazes em modelos de dor neuropática (NAKAMURA-RAIG; FOLLEN FANT, 1995; HUNTER *et al.*, 1997; FIELD *et al.*, 1999).

E para aumentar as informações a respeito dos tratamentos de dor neuropática crônica procuramos trabalhar com algumas drogas anticonvulsivantes levando em consideração seu mecanismo de ação.

#### 6.2.1.1. Vigabatrina

Procurando aumentar os conhecimentos sobre a ação das drogas anticonvulsivantes nas dores neuropáticas, realizamos um estudo com a vigabatrina no modelo de dor neuropática crônica. A vigabatrina (Gama-Vinyl-GABA) tem sido usada como anticonvulsivante no tratamento de epilepsia parcial refratária (Mumford, 1988) e essa ação foi comprovada quando foi administrada em pacientes epiléticos como única droga e esses foram comparadas com pacientes em que foi administrado placebo (Shorvon et al., 1985) ou com outro anticonvulsivante (GRAM, 1988). Essa substância inibe a atividade da enzima GABA-transferase (GABA-t) e com isso aumenta os níveis de GABA no cérebro se administrado por via intravenosa, intraperitonal, intramuscular, subcutânea e oral (JUNG *Et al.*, 1977). A exposição das culturas de neurônios de ratos em altas concentrações de vigabatrina durante 24 horas leva a um aumento acentuado de GABA celular (Gram *et al.* 1988).

A vigabatrina em nosso estudo aumentou o comportamento de dormir/descansar (*rest-sleeping*) nos ratos tratados (Fig 18), relatos de literatura citam que dos efeitos adversos presentes no SNC com a administração dessa droga em pacientes com crises convulsivas os mais comuns são sedação e fadiga. Quanto ao comportamento empinar-se (*rearing*) nos animais com mononeuropatia que foram tratados com vigabatrina e comparados com os animais com mononeuropatia ciática ocorreu um aumento (Fig.16). Dados semelhantes foram encontrados em outros trabalhos quando foi demonstrado que de um modo geral os inibidores do GABA-T causam hipotermia, diminuem a atividade locomotora espontânea, sedação e moderada antinocepção em ratos e comundongos em doses elevadas, porém com a vigabatrina isso raramente ocorre (PALFREYMAN *et al.*, 1981; SCHETCHETER; GROVE, 1980).

A vigabatrina conseguiu reverter de maneira satisfatória o comportamento de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*) nos ratos com a

síndrome neuropática (Figs. 21, 22, 23 e 24). A reversão desses comportamentos demonstra sua ação analgésica. Essa droga é capaz de suprimir as manifestações motoras induzidas nas convulsões por vários estímulos como eletrochoques e estriquina (BERNASCONI *et al*, 1988; MILLER *et al*, 1987; SARHAN; SEILEN, 1989; TOUSSI *et al*, 1987) e por agentes que rompem a função GABAérgica como, picrotoxina, izoniazida, ácido mercaptopropiônico (BERNASCONI *et al*, 1988; LIU *et al*, 1990; SARHAN; SEILEN, 1989).

Em trabalhos anteriores verificamos que a vigabatrina reduziu os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*) e coçar-se à esquerda (*scratching E*) corroborando com os achados desse trabalho, tendo sido verificado ainda que essa droga apresentou um efeito dose-dependente em ratos com mononeuropatia ciática (ALVES *et al.*, 1998). A existência do efeito acumulativo do GABA no cérebro com a administração repetida de Vigabatrina foi descrito por Jung *et al.* (1977) e é provável que isso justifique o seu efeito dose-dependente nos animais que apresentam dores neuropáticas crônicas.

Quanto aos comportamentos de alimentar-se (*eating*), exploratório (exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*))), limpar-se (*grooming*) e congelar-se (*freezing*) mantiveram-se inconstante e não apresentaram diferenças significativas que pudessem indicar que esses são indicativos de dor neuropática crônica.

A Vigabatrina também aumentou a tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C revertendo a alodinia e hiperalgesia nesses animais (Fig. 25, 26, 27, 28).

### **6.2.1.2. Testes com gabapentina**

A gabapentina é uma nova droga anti-convulsivante usada para terapia de epilepsia parcial e generalizada por via oral (GOA; SORKIN, 1993). Tem uma estrutura similar ao ácido gama-aminobutírico e tem sua ação sobre os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> (SUMAN-CHAUHAN *et al*, 1993; TAYLOR, 1993, 1995), apresenta seu efeito sobre a liberação e degradação do GABA (GOLDLUST *et al*, 1995; SU *et al*, 1995). Existem relatos literários onde citam que a gabapentina apesar de não apresentar efeitos nos canais de sódio voltagem-dependente (ROCK *et al*, 1993).

Apresenta interações especificamente com a subunidade  $\alpha_2\delta$  canais de cálcio voltagem sensível (Gee *et al.*, 1996).

O comportamento de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*) se apresentou reduzido após a administração de gabapentina (Fig. 21, 22). O mesmo aconteceu com o comportamento de morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*) (Fig. 23, 24). Esses resultados nos conduzem a supor que essa droga exerce uma ação analgésica sobre ratos com compressão do nervo ciático. Conforme referenciado por Singh *et al.*, 1996 e Stanfa *et al.*, 1997 a gabapentina tem efeito antinociceptivo em dor neuropática, pois altera percepção da dor em estados de dor crônica e inflamatória.

Contribuem ainda com trabalhos que relatam que o efeito analgésico da gabapentina tem provocado redução da dor neuropática e pós-cirúrgica (MELLICK E MELLICK, 1995; ROSNER *et al.*, 1996; HWANG; YAKSH, 1997; BACKONJA *et al.*, 1998; ROWBOTHAM *et al.*, 1998; DIRKS *et al.*, 2002; SERPELL, 2002; TAI *et al.*, 2002), neuralgia pós-herpética (SEGAL; RORDORF, 1996) e em humanos após sensibilização da pele (WERNER *et al.*, 2001). Alguns autores reportaram efeito analgésico da gabapentina na neuralgia do trigêmio e na síndrome do complexo de dor regional. A gabapentina reduziu o comportamento nociceptivo em modelos animais de dor neuropática ou inflamatória, como a ligação de nervo, injeção de antígenos, infecção pelo herpesvírus, artrite, diabetes, dor pós-cirúrgica e injúria termal (XIAO; BENNETT, 1996; FIELD *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 1998; PARTRIDGE *et al.*, 1998; TAYLOR *et al.*, 1998).

A gabapentina aumentou a latência de retirada das patas direita e esquerda na temperatura de 40°C (Fig. 25, 26), assim como aumentou a latência de retirada das patas direita e esquerda na temperatura de 46°C (Fig. 27, 28), revertendo a presença da alodinia e hiperalgesia corroborando o efeito analgésico dessa droga.

Estes achados são consistentes com os estudos clínicos e comportamentais que expõe que a gabapentina exhibe propriedades antinociceptivas em vários estados de dor provocadas ambas por injúria térmica (JUN; YAKSH, 1998) e frente à injeção de substância P ou NMDA (PARTRIDGE *et al.*, 1998).

Em estudo feito por Fox *et al.*, (2003), a gabapentina não teve significado efetivo após 6 horas de administração oral na hiperalgesia mecânica, no entanto,

reduziu a hiperalgesia após a administração durante 5 dias, produzindo uma reversão de 60% após o 3º dia e mantendo-se durante o estudo. Neste mesmo estudo a gabapentina foi ativa na alodinia tátil em ratas e provocou uma redução de 80% após 1 hora da administração oral de 100mg/kg.

Essa droga tem seu efeito analgésico comprovado em modelos de dor inflamatória, como na injeção de formalina e carragenina, quando reduziu a hiperalgesia (SINGH *et al.*, 1996; FIELD *et al.*, 1997) e inibiu a resposta das fibras C a estímulos nocivos (STANFA *et al.*, 1997). Há suposições que essa substância tem seus sítios de ação no sistema nervoso central, porém, Carlton e Zhou (1998) relataram que mudanças nos comportamentos de dor produzida por injeção de formalina intraplantar podem ser diminuída pela administração local da gabapentina. Esses autores supõem que essa droga tenha sua ação nociceptiva periférica.

Foi relatado ainda que administração intratecal de gabapentina atenuou hiperalgesia em modelos animais de dor neuropática e inflamatória, em concentrações entre 10 µM e 1mM (FIELD *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 1998; PARTRIDGE *et al.*, 1998; FIELD *et al.*, 1999).

Quanto ao comportamento de empinar-se (rearing) observamos um aumento significativo é provável que a ação analgésica da gabapentina leve esse animais a uma melhor locomoção.

Quanto aos outros comportamentos observados o alimentar-se (eating), exploratório (correr, andar, cheirar (sniffing)), dormir/descansar (rest-sleeping), limpar-se (grooming) e congelar-se (freezing) se apresentaram sem mudanças estatísticas não sendo considerados como comportamentos que pudessem indicar a presença ou ausência de dor.

Existem várias estudos que tentam explicar o(s) mecanismo(s) que envolvem a ação analgésica da gabapentina, entretanto, há pouca evidência que estas drogas realizem seus efeitos antihiperalgésicos por alterações na síntese ou metabolismo do GABA ou do glutamato (Taylor *et al.*, 1998). Há relatos que citam que a ação gabapentina não é mediadora da ação dos receptores GABA<sub>A</sub> (Taylor, 1995; Hwang e Yaksh, 1997) e GABA<sub>B</sub> (Bertrand *et al.*, 2001; Lanneau *et al.*, 2001; Martin *et al.*, 2002). Estes estudos sugerem que a gabapentina pode alterar a liberação do GABA em condições de sensibilização celular. Outros mecanismos são propostos para explicar as ações analgésicas da gabapentina em estados da dor

neuropática. A gabapentina se liga as subunidades  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio dependentes de voltagem (GEE *et al.*, 1996). Relata-se que a afinidade destas drogas pelas subunidades  $\alpha 2\delta$  são correlacionadas com suas potências anti-nociceptiva e anti-convulsivante, sugerindo um papel na modulação da excitação neuronal e a liberação de neuropeptídeos (SUMAN-CHAUHAN *et al.*, 1993; BRYANS; WUSTROW, 1999). Há um aumento da regulação das subunidades  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio secundários a injúria de nervo periférico (LUO *et al.*, 2001). Esta elevação na regulação pode explicar a seletividade da gabapentina em alterar a dor neuropática ou inflamatória. Os mecanismos indiretos para a gabapentina demonstram que a gabapentina é mediadora do incremento de correntes de N-metil-D-aspartato em neurônios GABA positivos do corno dorsal de ratos com inflamação.

A gabapentina pode incrementar a liberação de GABA em porções da medula espinhal por inibição secundária da liberação de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina imunoreativos dos neurônios aferentes primários. Watkins *et al.* (2001) demonstraram que as células da glia da medula espinhal são especificamente ativadas para expressar uma variedade de proteínas e mediadores em condições de infecção ou inflamação e que estes mediadores gliais contribuem diretamente para a sensibilidade de neurônios sensoriais dentro do tecido espinhal.

Hanesch *et al.*, (2003), referenciaram que na inflamação a administração de gabapentina na dose de 0,01, 1 e 100mg/kg reduziu a atividade aferente quando comparada com o controle. Este mesmo autor refere que a gabapentina reduz a sensibilidade a dor e sugere que o mecanismo de ação da gabapentina é aferente nos estados de dor inflamatória, levando a uma modulação.

Os mecanismos de antinocicepção da gabapentina ainda são pouco explicados e a administração periférica pode ser efetiva para o alívio das várias síndromes dolorosas, incluindo a artrite inflamatória (HANESCH *et al.*, 2003).

Diferentes de em ratos a gabapentina responde de forma pobre quando da administração de uma única dose em cobaias, porém apresentou respostas quando administrados em doses repetidas (FOX *et al.*, 2003). Discordando desses autores Patel *et al.* (2001) relataram que gabapentina apresentou similar atividade hiperalgésica, em ratos e cobaias e refere que dosagens repetidas têm picos de efeitos em ambas as espécies.

A seletividade da gabapentina para a sensibilização de tecidos neuronais fornece não somente uma ação terapêutica seletiva, mas também fornece uma compreensão dos componentes da plasticidade sináptica, o que concede uma elevação no longo período de sensibilização, inflamação ou dor neuropática (FEHRENBACHER *et al.*, 2003).

Existem vários mecanismos envolvidos na dor neuropática. O aumento na concentração local de cálcio no local da injúria ou na medula espinhal pode contribuir para o desenvolvimento de dor neuropática (Gold *et al.*, 1994; Kawamata e Omote, 1996). Os cinco tipos mais importantes de canais de cálcio sensível a voltagem foram identificados (L, T, N, P/Q e R), com características farmacológicas e eletrofisiológicas únicas (CATTERALL, 2000; BERTOLINO; LLINAS, 1992).

Entretanto, a falta de antagonistas seletivos para estes canais tem impedido a avaliação de sua contribuição para a manifestação de dor neuropática.

Os resultados de Dogrul *et al.* (2003) indicam que a administração sistêmica de mibefradil e ethosuximide, ambos nos canais de cálcio tipo-T, revertem efetivamente o comportamento da manifestação da dor neuropática. Este resultado é consistente com as propriedades eletrofisiológicas dos canais de cálcio tipo-T, indicando a possibilidade de um papel decisivo na modulação da excitação neuronal (AMIR *et al.*, 2002; HUGUENARD, 1996) e portanto sendo apropriado para a hiperexcitação neuronal após a injúria de nervo.

### 6.2.1.3. Testes com lamotrigina

A lamotrigina administrada nos animais com mononeuropatia ciática induziu a redução dos comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*) e morder-se à esquerda (*biting E*) (Fig. 21, 22, 23, 24). Assim como aumentou o tempo de latência das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40° C e 46° C (Figs. 25, 26, 27 e 28), com isso pode-se supor a reversão da alodinia e hiperalgesia nesses animais e sugerir que essa droga apresenta ação analgésica na dor neuropática crônica. Em trabalhos conduzidos por Fox *et al.*, (2003) a lamotrigina reduziu a hiperalgesia mecânica em ratos e cobaias em modelos de dor. Esse mesmo autor relatou que nas doses de 3-100mg/kg, por dia oral, produziu em cobaias, uma reversão de 90% de hiperalgesia

neuropática após 3 horas de administração. Esse mesmo autor relatou ainda que no membro ipsilateral respondeu de forma semelhante.

Nossos dados corroboram a literatura quando relata que a lamotrigina vem sendo recomendada em dores neuropáticas. Estudos relatam o uso dessa droga na neuralgia do trigêmio (LUNARDI *et al.*, 1997; CANAVERO *et al.*, 1995), síndrome do complexo da dor regional (McCleane *et al.*, 1998), neuropatias centrais (SIMPSON, 2000). Nakamura-Craig e Follenfant (1995) reportaram uma redução nos comportamentos de dor nos ratos com mononeuropatias diabéticas. Canavero e Bonicalzi, em 1996, referem que a lamotrigina é uma droga com ação analgésica nas dores neuropáticas que causam hipersensibilidade e os analgésicos convencionais são ineficazes.

Em relação aos comportamentos de alimenta-se (*aeting*), empinar-se (*rearing*), exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) e limpar-se (*grooming*) não ocorreu diferenças confirmando os dados anteriores em que esses comportamentos são instáveis e portanto não poderão ser tidos como indicadores seguros de dor (Fig. 15, 16, 17, 20). Quanto aos comportamentos de dormir/descansar (*rest-sleeping*) congelar-se (*freezing*) observou-se que aumentaram nos animais tratados com lamotregina (Fig. 18, 19).

Em trabalhos conduzidos por Hunter *et al.*, (1997) e por Christensen *et al.*, (2001) foi encontrado que a lamotrigina é inatividade contra a alodinia em modelo de ligação do nervo espinhal e modelo de neuralgia trigemial induzida por constrição crônica do nervo intraorbital.

A lamotrigina provoca inibição da atividade dos canais de sódio em neurônios cerebrais, sendo semelhante ao descrito por sua atividade anti-convulsivante (SCHMUTZ *et al.*, 1994; WHITE, 1999). Um mecanismo similar é geralmente considerado como inferior a atividade das drogas anti-epilépticas. O efeito diferencial desse composto na atividade dos canais de sódio em nervos sensitivos de cobais e ratos poderia ser potencialmente inferior, especialmente em sua atividade anti-hiperalgésica. Estudos em animais estabeleceu que o bloqueio do canal sódio por agentes supressores espontâneos ectópicos ativam a hiperalgesia, sendo o provável mecanismos antinociceptivo dessa droga.

#### 6.2.1.4. Testes com morfina

Na maioria dos casos, a dor neuropática crônica pode não ser susceptível aos tratamentos a opióides orais. A sensibilidade dos opióides ainda é controversa na comunidade científica (KUPERS *et al*, 1998; ROWBOTHAM *et al*, 1991) em relação a dor neuropática crônica.

A morfina induziu a mudanças em vários comportamentos. Tais como o aumento dos comportamentos de empinar-se (*rearing*), dormir/descansar (*rest-sleeping*) e congelar-se (*freezing*) (Fig. 16, 18, 19) e a redução do comportamento exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) (Fig. 17). A literatura cita que os analgésicos opioides tem como principais feitos colaterais a sonolência e a emese.

Os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*) foram reduzidos nos animais tratados com morfina mostrando que essa droga tem ação analgésica nos modelos de constrição crônica do nervo ciático (Fig. 21, 22, 23, 24).

Nos ratos com moneuropatia ciática tratados com morfina ocorreu um aumento no tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C (Fig. 21, 22, 23, 24) revertendo com isso a alodinia e hiperalgesia e confirmando achados que corroboram a ação analgésica da morfina nesse modelo de dor. Esses dados contradizem alguns estudos que relatam que a morfina, um agonista para receptores de opióides, quando injetados i.v. são incapazes de reduzir a alodinia ao frio em ratos neuropáticos (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ *et al.*, 1997).

#### 6.2.1.5. Análise dos grupos tratados com vigabatrina, gabapentina, lamotrigina em comparação morfina.

Fazendo uma análise comparativa dos tratamentos realizados nos ratos com constrição do nervo ciático em relação aos comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*), observou-se que houve uma redução desses comportamentos em todos os tratamentos, demonstrando que a vigabatrina,

lamotrigina, gabapentina e morfina apresentam ação analgésica e com isso corroborando o envolvimento do sistema gabaérgico no processo de nocicepção, especialmente em relação as dores neuropáticas e o significado desses comportamentos como sugestivos de dor neuropática crônica. No entanto, quando comparamos os animais tratados com lamotrigina com os animais tratados com gabapentina, vigabatrina e morfina verificou-se uma redução mais acentuado desses comportamentos, possivelmente mostrando um efeito analgésico maior (Fig. 21, 22, 23, 24) da lamotrigina.

Resultados semelhantes foram encontrados em vários outros trabalhos que relatam o uso de diversos anticonvulsivantes nas dores neuropáticas. A carbamazepina administrada nos animais com mononeuropatia ciática compressiva induziu uma redução significativa no comportamento de coçar-se, o que indica que essa droga apresenta ação analgésica (MOURA *et al*, 1994, ALVES *et al*, 1998). Essa droga tem sido recomendada na neuralgia do trigêmio (Thompson, 1980) e nos pacientes com neuropática diabética (RULL *et al.*, 1969). É provável que o mecanismo dessa droga esteja correlacionada depressão da transmissão excitatória porque age recuperando os canais de sódio inativados. A fenitoína é outro anticonvulsivante clássico que atua sobre as dores neuropáticas e tem sido recomendada em pacientes com neuralgia do trigênio (BERGOVIGNAN, 1942). A fenitoína foi utilizado em ratos com mononeuropatia ciática e mostrou-se efetiva na redução do comportamento de coçar-se (Alves *et al*, 1998), acredita-se que a fenitoína exerce essa ação porque é uma droga que estabiliza as membranas dos neurônios.

Em relação ao comportamento exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) verificou-se que esse foi reduzido nos animais tratados com morfina quando comparado com os grupos tratados com vigabatrina, gabapentina e lamotrigina, já em em relação ao comportamento de dormir/descansar (*Rest-sleeping*) e congelar-se (*freezing*) encontrou-se aumentado nos animais tratados com morfina (Fig. 17, 18,), provavelmente esse efeito ocorreu porque a morfina é uma droga que induz sonolência nos pacientes.

A latência de retirada da pata direita e esquerda a 40°C não apresentou diferenças entre os tratamentos (Fig. 25, 26). Na resposta a latência de retirada da pata direita a 46°C os animais tratados com lamotrigina apresentou aumento quando

comparados com os animais tratados com gabapentina e vigabatrina (Fig. 27, 28). Quando comparou-se a vigabatrina, gabapentina e morfina verificou-se que não existe diferenças entre a morfina e gabapentina (Fig. 27, 28).

Resultados diferentes foram encontrados por Fox *et al.* (2003) quando comparou algumas drogas anticonvulsivantes e analisou a resposta a alodinia tendo encontrado que oxcarbamazepina não apresentou efeito significativo na alodinia mecânica, porém se comparada com gabapentina produziu um efeito redutor de 65%. A carbamazepina apresentou um efeito pobre na reversão da alodinia, enquanto lamotrigina não apresentou significativo aumento.

Alves *et al* (1998) compararam a vigabatrina com a carbamazepina e a fenitoína e um GABAérgico, o ácido valpróico verificou que a vigabatrina apresenta efeito analgésico no modelo de constricção do nervo ciático. É importante ressaltar que das drogas anticonvulsivantes estudadas para a terapia das dores neuropáticas, a fenitoína, carbamazepina e o ácido valpróico são as mais largamente utilizadas.

Os trabalhos citados induzem a sugerir que o sistema GABAérgico está envolvido na síndrome da dor e isto nos abre um importante caminho para a elucidação de mais um dos vários mecanismos que envolve a dor.

Outras drogas gabaérgicas consubstanciam a participação antinociceptiva do sistema GABA na analgesia. O baclofeno (Beta-p-cloro-fenil-GABA) é um agonista GABA<sub>B</sub> agente antiespástico que deprime a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico, provavelmente através da estimulação de receptores GABA, de modo a inibir a liberação de aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato, vem sendo utilizado na neuralgia do Trigêmeo, dor facial atípica, dor central pós-ictal, neuropatia diabética (ANGHINAH *et. al.*, 1994), dor central de origem medular (HERMAN *et. al.*, 1992) e na dor neuropática crônica experimental (SANTOS, 1995).

A atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) é considerada crítica no estabelecimento de condições de plasticidade sináptica e muitos estudos relatam um importante papel do GABA na supressão da transmissão nociceptiva do corno dorsal. Conseqüentemente, alguma injúria induzida pela modificação da ação do GABA tem o potencial de modificar criticamente a plasticidade sináptica espinhal (MILETIC *et al.*, 2003).

Esses resultados são semelhantes aos demonstrados na literatura que propõe que o sistema GABAérgico parece estar envolvido na analgesia pois a elevação nos níveis de GABA pode produzir moderada analgesia. Isto não é revertido pelo uso de naloxona (DEFEUDIS, 1986). O mesmo aconteceu com os trabalhos de Santos *et al* (1995), onde a naloxona não reverteu a ação do Bacloben (Beta - p - clorofenil - GABA) na síndrome neuropática.

Os procedimentos relacionados a analgesia preventiva têm sido relatados com freqüência e alguns trabalhos referem a redução da alodinia no pós-operatório após a administração de analgésicos (BRENNAN *et al.*, 1997). Porém, a analgesia preventiva nas dores neuropáticas é difícil porque se faz necessária prever a possível presença da dor, o que é feito com facilidade nos casos de dor cirúrgica.

Mudanças significativas em processos nociceptivos espinhais acompanhados por injúria de nervo ou inflamação, contribuem para o desenvolvimento de dor persistente (RANDIC, 1996; MILLAN, 1999; SANDKUHLER, 2000; ZIMMERMANN, 2001). A ação inibitória do ácido gama aminobutírico é considerada um componente integral de numerosos circuitos neuronais no cérebro e medula espinhal (Paulsen e Moser, 1998; Eaton, 2000). Conseqüentemente, alguma injúria induzida, modificando esta ação inibitória, tem o potencial de modificar o processamento de informação nociceptivo no corno espinhal dorsal. É possível que a perda da inibição do GABA contribui, pelo menos, parcialmente para o desenvolvimento de dor neuropática (PATEL *et al.*, 2001; MOORE *et al.*, 2002; SOMERSN; CLEMENTE, 2002). Isso é especialmente importante para a perspectiva clínica já que é relatado que há um significativo desequilíbrio nos níveis de GABA em pacientes humanos com dor neuropática e que a aplicação local de GABA ou agonistas do GABA no corno espinhal dorsal, aliviou, de maneira eficiente a dor neuropática em animais (EATON *et al.*, 2000; STUBLEY *et al.*, 2001).

A depleção significativa do GABA acompanha a injúria por constricção crônica (IBUKI *et al.*, 1997), mas não é evidente se esta depleção resulta da redução de neurônios GABA ou da redução no conteúdo ou atividade do GABA (EATON *et al.*, 1998; MOORE *et al.*, 2002) ou ainda da diminuição na habilidade dos transportadores do GABA para recapturar e reciclar o neurotransmissor.

Os níveis do transportador GAT-1 do GABA foram menores em animais exibindo hiperalgesia termal sete dias após a liberação da ligação do nervo ciático.

Estatisticamente, houve um decréscimo do GAT-1 no corno dorsal espinhal destes animais, sendo significativamente diferente do controle (MILETIC *et al.*, 2003).

É possível que os agonistas para os receptores do GABA<sub>A</sub> influenciem efetivamente a expressão de longa duração da plasticidade sináptica no corno dorsal espinhal. Injúrias podem levar a danos no transporte do GABA, contribuindo para a depleção do GABA dos terminais localizados dentro do corno dorsal espinhal e também para o dano da inibição do GABA e o desenvolvimento da dor neuropática (MILETIC *et al.*, 2003).

A ligação do nervo ciático e as injúrias de nervo em geral, podem aumentar a persistência da dor como um resultado do dano da inibição pelo GABA. A estimulação repetida de aferentes primários pode não somente conduzir ao desenvolvimento de dor neuropática, mas também refletir um aumento na sensibilidade para estímulos (inócuos e nocivos) e hiperalgesia (MILETIC *et al.*, 2003).

Desta forma, é sugerido que danos relacionados a inibição do GABA no corno espinhal dorsal podem levar a importantes conseqüências envolvidas no desenvolvimento da dor neuropática (MILETIC *et al.*, 2003; EATON, 2000; HAMMOND, 2001).

A redução do GABA também pode ser devido a uma injúria em resposta ao decréscimo no conteúdo ou atividade das enzimas sintetizadoras do GABA (GAD-65 e GAD-67), mas não é conhecido como o conteúdo de uma ou ambas destas isoenzimas é modificado seguido a injúria de constrição crônica (EATON *et al.*, 1998; MOORE *et al.*, 2002).

Portanto, levando em consideração a redução dos comportamentos de dor neuropática crônica e o aumento da latência de retirada da pata direita e esquerda dos ratos com mononeuropatia ciática que foram tratados com drogas gabaérgicas e as citações literárias relatadas neste trabalho pode-se sugerir o envolvimento do sistema gabaérgico no mecanismo de dor neuropática crônica experimental.

### **6.2.2. Análise da etapa dos testes anatômico-farmacológico-comportamental.**

### 6.2.2.1. Testes com morfina intra-paraquedutal

A morfina intra-periaqueductal reduziu os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*), morder-se à direita (*biting D*), morder-se à esquerda (*biting E*) nos ratos com mononeuropatias (Fig. 35, 36, 37, 38) demonstrando que essa área está envolvida com esses comportamentos e portanto confirma os achados de vários trabalhos literários onde citam que essa é uma área que tem ação analgésica. Além disso podemos sugerir que essa área esta envolvida com os processos de dor neuropática crônica.

Um grande número de trabalhos mostra que as vias serotoninérgicas do tronco cerebral estão implicadas não só no efeito anti-nociceptivo produzido pela morfina como também na analgesia induzida pela estimulação elétrica das estruturas periventriculares e periaqueductal (MAYER *et al.*, 1971; AKIL; MAYER, 1972).

Oliveiras *et al.* (1977) através de um mapeamento extensivo da haste cerebral de gatos, encontraram indicações evidentes da participação de várias estruturas serotoninérgicas, principalmente situadas nos núcleos da rafe (dorsal, central, inferior e superior) na analgesia produzida pela estimulação da substância cinzenta periaqueductal.

Os ratos com mononeuropatia ciática, tratados com morfina intra-periaqueductal apresentaram aumento no tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C (Fig. 39, 40, 41, 42). É provável que a morfina na área periaqueductal estimule essa área e reduza a alodinia e hiperalgesia presente nos animais com mononeuropatia ciática. Esses achados corroboram com a literatura em que refere que a área periaqueductal esta envolvida com o processo de analgesia.

Nossos achados são consubstanciados pela literatura que refere que a morfina na PAG produz comportamento antinociceptivo e inibe neurônios do corno dorsal. Em adição, o comportamento antinociceptivo induzido pela microinjeção de morfina na PAG é revertida pela microinjeção intra-PAG de agonista muscimol do receptor GABA<sub>A</sub> (DEPAULIS *et al.*, 1987 ).

Roychowdhury e Fields, em 1996, relataram que a área periaqueductal esta envolvida na analgesia e isso foi mensurado pela latência do movimento rápido da cauda para o calor nocivo. Esta antinocicepção foi parcialmente revertida pela

administração endovenosa de um antagonista opióide não-seletivo da naloxona, indicando que a liberação de opióide endógeno é necessário para este efeito.

Estes resultados sustentam a hipótese que a população de neurônios periaqueductal produzem antinocicepção pela ação mediada dos receptores  $\mu$  dos opióides endógenos no bulbo ventromedial rostral (BVR) (ROYCHOWDHURY; FIELDS, 1996).

Resultados semelhantes foram encontrados por Bellogowan e Helmstetter, (1998) que sugeriu que receptores  $\mu$  sensibilizam neurônios dentro da PAG ventrolateral e estão envolvidos na ativação da resposta sistêmica defensiva. Quanto aos receptores *delta* opióide aparece que estão presente em pouca quantidade na PAG (MANSOUR, 1987; BELLOGOWAN E HELMSTETTER, 1998).

Estudos farmacológicos demonstraram que o PAG é necessário para o processo de hipoalgesia, na presença de estímulos (Bellogowan e Helmstetter, 1998).

A PAG é um importante componente do circuito modulatório da dor o qual também incluem neurônios do BVR e corno dorsal da medula espinhal. Neurônios neste circuito contém peptídeos opióides endógenos e têm sido implicado no efeito antinociceptivo de opióides sistêmicos. A ativação da PAG, por uma variedade de manipulações excitatórias não seletivos, como a estimulação elétrica e a microinjeção de aminoácidos excitatórios, resulta em antinocicepção e inibição dos neurônios do corno dorsal (LIEBESKIND *et al.*, 1973).

Os tratamentos antinociceptivos da PAG que são abolidos pela inativação da BVR incluem estimulação elétrica, microinjeção de glutamato e opióide. A contribuição de uma sinapse opióide na BVR para a antinocicepção da PAG varia, dependendo de como a PAG é manipulada. Embora Kiefel *et al.* (1993) terem sido capazes de reduzir a antinocicepção da morfina na PAG pelo pré-tratamento com antagonistas opióides na BVR.

Roxchowdhurx e Fields, (1996) relatam que a liberação endógena de peptídeos opióides em resposta a administração na PAG contribue para a antinocicepção.

As doses antinociceptivas de opióides microinjetada na PAG inibe as células da BVR e esta inibição é parcialmente mediada por opióides, embora os

opióides PAG podem excitar as algumas células BVR, este efeito não é alterado pela iontoforese da naloxona (PAN; FIELDS, 1996).

Acredita-se que as células da PAG opióide-sensitivas estejam relacionadas com a modulação da dor por possuírem receptores  $\mu$ , várias famílias de peptídeos de opióide e seus receptores estão presentes nesta estrutura (MANSOUR *et al.*, 1987).

Nossos achados referem que a morfina apresentam uma ação analgésica quando administrada na PAG, reduzindo um comportamentos referentes a dor e confirmando os dados da literatura que afirmam que essa área é uma área analgésica e que os comportamentos de coçar-se e morder-se estão relacionados com a dor neuropática crônica.

#### **6.2.2.2. Testes com morfina/naloxona intra-paraquedutal**

O uso de naloxona na PAG nos animais com mononeuropatias tratados com morfina conseguiu reverter parcialmente o efeito analgésico da morfina nesses animais, pois os comportamentos de coçar-se à direita (*scratching D*), coçar-se à esquerda (*scratching E*) e morder-se à esquerda (*biting E*) se apresentaram aumentados em comparação com os animais tratados com morfina. Contudo, quando comparou-se com os animais que não foi administrado nenhuma droga verificou-se que esses apresentaram-se reduzidos (Fig. 35, 36, 38. Tab. 05). Além disso, o comportamento de morder-se à direita (*biting D*) não foi alterado (Fig. 36). De posse desses resultados podemos sugerir que a naloxona reduz o efeito analgésico da morfina na PAG.

A ação analgésica da morfina foi confirmada quando ao analisar os testes térmicos dos ratos com mononeuropatia ciática tratados com morfina/naloxona intra-periaqueductal observou-se que não apresentaram alterações em relação ao tempo de latência de retirada das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e da pata esquerda a 46°C quando comparamos esse grupo com o grupo que não foi tratado (Fig. 39, 40, 42), não sendo capaz reverter a alodinia e hiperalgesia presentes. No entanto, quando comparados os animais tratados com morfina/naloxona com o grupo tratado somente com morfina verificamos que os

ratos tratados somente com morfina apresentaram um tempo maior de latência que os que foram tratados com morfina/naloxona (Fig 39, 40, 42. Tab. 06).

Em relação a resposta a latência da pata direita a 46°C ocorreu um aumento nos animais com mononeuropatias tratados com morfina/naloxona quando comparados com os animais que não foram tratados, o mesmo aconteceu quando comparamos com os animais tratados somente com morfina (Fig. 41).

Esses dados semelhantes ao de Kayser *et al.*, em 2003, que relatou que a naloxona não afeta o limiar da vocalização para o estímulo mecânico assim como a latência para a luta na aplicação do teste térmico do frio para o lado injuriado e o seu respectivo contralateral em animais com ligadura do nervo ciático e ratos pseudo-operados.

Os resultados do estudo de Roxchowdhurx e Fields (1996) confirmam a importância a ação antinociceptiva da morfina da PAG que é reduzida pelo tratamento com antagonistas opióides.

### 6.2.2.3. Testes com lidocaína intra-periaqueductal

A lidocaína administrada na região periaqueductal nos animais com mononeuropatia não induziu mudanças nos comportamentos alimentar-se (*eating*), exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)), dormir/descansar (*rest-sleeping*), coçar-se à direita (*scratching D*), limpar-se (*grooming*), morder-se à esquerda (*biting E*) e congelar-se (*freezing*) em relação aos animais com mononeuropatia ciática que não foram tratados (Fig. 29, 30, 31, 32, 34, 38).

Os comportamentos coçar-se à esquerda (*scratching E*) e morder-se à direita (*biting D*) apresentaram-se aumentados nos animais tratados com lidocaína e comparados com os animais mononeuropaticos sem tratamentos (Fig. 36, 37).

Quando analisou-se o tempo de latência de retirada da pata nos ratos com mononeuropatias tratados com lidocaína verificou-se que na temperatura de 40°C, não houve diferença significativa quanto a latência de retirada das patas direita e esquerda quando comparados com os animais não tratados (Fig. 39, 40. Tab. 06).

Nos testes térmicos na temperatura de 46°C observou-se que não houve diferenças dos animais tratados com lidocaína em relação aos animais que não foram tratados (Fig. 41, 42).

Esses resultados consubstanciam a importância da PAG na antinocicepção, principalmente relacionada a dor neuropática crônica, pois a inibição pela lidocaína provocou a manutenção dos comportamentos de dor, portanto pode-se sugerir que essa área está relacionada com processo de manutenção da dor neuropática crônica. Resultados encontrados com a administração prévia de intratecal de lidocaína em ratos previne a dor em resposta a formalina e reduz a expressão de c-Fos Proteína na medula espinhal, mas é ineficiente quando administrada após a formalina (YASHPAL *et al.*, 1996). Assim como, o bloqueio prolongado do nervo com anestésico local preveniu a hiperalgesia inflamatória tardia evocada pela administração crônica intraplantar de carragenina em ratos (KISSIN *et al.*, 1998). A lidocaína por ser uma droga anestésica local bloqueia o processo doloroso, porém quando administra por microinjeção na PAG acredita-se que haverá bloqueio da área e com isso a inibição de sua ação analgésica.

A PAG exerce controle sobre várias funções, em diferentes modelos de comportamentos que exibem respostas à ameaça, luta, fuga e imobilidade (MONASSI; HOFFMAN; MENESCAL-DE-OLIVEIRA, 1997). Esses dados estão de acordo com os encontrados nesse trabalho, pois durante a manipulação farmacológica observou-se que os animais apresentaram mudanças nos comportamentos de dormir/descansar e congelar-se que poderia ser comparado com o comportamento de imobilidade. Durante as manifestações de choque o comportamento defensivo é caracterizado por vocalizações e movimentos locomotor vagarosos, que são resultados da ativação das áreas dorsal e lateral da PAG (FANSELOW, 1991). Em contraste quando acontece o dano após o choque tem como resposta comportamental o freezing e resposta analgésica, essas mediadas pela região ventral da PAG.

Yaksh e Cols. (1976) fizeram um mapeamento da substância cinzenta central e encontraram que a porção mais ativa para aumentar o limiar nociceptivo durante a estimulação com morfina, era a porção ventro-lateral da substância cinzenta periaqueductal. Os autores propuseram a existência de conexões específicas entre a substância cinzenta central e o sistema da rafe na modulação dos mecanismos nociceptivos.

Luppi *et al.* (1995) descreveram em ratos, um sistema glicinérgico cujos pericários são localizados na PAG ventrolateral com projeções para o RD e lócus

coeruleus. Foi demonstrado em rato por Lovick, em 1992, e por Chen e Astron-Jones, em 1995 e no gato por Kytahama *et al.*, em 1995, a PAG ventrolateral projeta-se para a medula ventrolateral, diretamente ou pela transmissão na rafe do núcleo magno.

Basbaum *et al.* (1976) propuseram que a produção de analgesia pela estimulação da substância cinzenta periaqueductal está ligada a conexões sinápticas desta com o bulbo caudal de onde saem fibras serotoninérgicas dos núcleos da rafe que descem ipsilateralmente pelo funículo dorso lateral. No corno dorsal da medula podem inibir em nível pré-sináptico a transmissão nociceptiva de fibras aferentes primárias ou inibir em nível pós-sináptico os neurônios aferentes secundários.

Os estudos de Dogrul *et al.* (2003) indicam que o bloqueio de canais de cálcio tipo-T pode ser útil no controle da dor neuropática. Adicionalmente, os efeitos da injúria do nervo periférico nas características fisiológicas e farmacológicas destes canais também são desconhecidos. Os resultados sugerem que o bloqueio dos canais de cálcio tipo-T pelo mibefradil e ethosuximide poderia representar uma nova classe de drogas para o tratamento de dor neuropática crônica (DOGRUL *et al.*, 2003).

Os comportamentos de dor são também prevenidos por simpatectomia antes da lesão do nervo espinhal e são temporariamente revestidos por injeções intraperitoniais de fentolamina, um bloqueador  $\delta$ -adrenérgico, ou guanetidina, que previne a liberação de noroepinefrina, (KIM *et al.*, 1993). Estes dados sugerem que existe uma ligação entre o SNS e o neurônio aferente a ambos tem papel no desenvolvimento e manutenção das mudanças comportamentais.

Face as citações literárias e os achados desse trabalho existem substratos para sugerir que a PAG esta envolvidas no processo de dor neuropática crônica. A função da PAG tem sido compreendida enfatizando o envolvimento das funções de coordenação, antinocicepção e defensiva nas regiões dorsal e ventral (SHIPLEY *et al.*, 1991), e esta idéia tem sido confirmada por estudos de nocicepção (CANNON *et al.* 1982; JENSEN; YAKSH *et al.*, 1989; KEAY *et al.*, 1994) e comportamento defensivo (BELLGOWAN *et al.* 1996; LOVICK, 1991).

## 7. CONCLUSÕES

Nosso trabalho permitiu auferir as seguintes conclusões:

1. A observação quantificada comportamental evidenciou uma modificação significativa dos comportamentos, especificamente uma redução de empinar-se (*rearing*) e exploratório (correr, andar, cheirar (*sniffing*)) e um aumento no dormir/repousar (*rest-sleeping*), congelar-se (*freenzing*), coçar-se à direita (*scratching D*), e coçar-se à esquerda (*scratching E*), morde-se à direita (*biting D*), e à esquerda (*biting E*).

2. Os testes térmicos revelaram uma redução da latência à 40°C e 46°C sugerindo presença de alodinia e hiperalgesia

3. A reprodução do modelo de constrição crônica do nervo ciático descrito por Bennett e Xie em 1988 foi alcançado em 92,42% de nossos animais.

4. Os testes farmacológicas evidenciaram (1) uma redução significativa e consistente dos comportamentos de coçar-se (*scratching*) e elevação parcial do comportamento empinar-se (*rearing*), dormir/descançar (*rest/sleeping*) e congelar-se (*freeezing*) e (2) uma reversão da alodinia e hiperalgesia com os testes térmicos.

5. A vigabatrina e gabapentina exerce um efeito analgésico sobre a dor neuropática crônica experimental e com esses dados pode-se supor o envolvimento do sistema GABAérgico no processo de nocicepção neuropática;

6. A gabapentina produz ação analgésica sobre a dor neuropática crônica, e de posse dessa informação pode-se sugerir o envolvimento dos canais de cálcio no processo de dor neuropática crônica;

7. A lamotrigina exerce um efeito analgésico sobre a dor neuropática crônica, sugerindo que o bloqueio dos canais de sódio permitem induzir analgesia expressa pela redução dos comportamentos de dor;

8. A morfina reduziu os comportamento de coçar-se e morder-se, assim como aumentou o limiar aos estímulos térmicos de 40°C e 46°C, revertendo a alodinia e hiperalgesia. Pode-se supor com isso que os receptores  $\mu$ , alvo da ação da morfina, esta envolvido no processo de dor neuropática crônica;

9. A manipulação farmacológica da PAG permitiu concluir-se que sua excitação através da morfina reduz significativamente os comportamentos espontâneos e induzidos (alodimia e hiperalgesia) de dor, efeito revertido pela naloxona e que sua inibição pela lidocaína manteve o aumento significativamente os comportamentos espontâneos de dor;

10. Os resultados da quantificação dos comportamentos e dos testes farmacológicos e da manipulação da PAG permitem corroborar o significado dos comportamentos de coçar-se e morder-se como sugestivos de dor neuropática crônica experimental.

## 8 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ADLER, M.; KOSTOWSKI, W.; RECCHIA, M. and SAMANIN, R. Anatomical specificity as the cortical determinant of the inter-relationship between raphe lesions and morphine analgesia. **Eur. J. Pharmacol.** V.32, p.39, 1975.

AKIL H.; MAYER. D.J. Antagonism of stimulation-produced analgesia by P-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. **Brain Res.** 44: 692-697. 1972.

ALI, Z.; RINGKAMP, M.; HARTKE, T. V.; CHIEN, H. F.; FLAVAHAN, N. A.; CAMPBELL, J. N.; MEYER, R. A. Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and  $\alpha$ -adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. **J Neurophysiol**, v. 81, p. 455-466, 1999.

ALLOISI, A. M., PORRO, C.A. CAVAZZUTI, M., BARALDI, P., CARLI, G. "Mirror, Pain" in the Formalin test: Behavioral and 2-deoxy-glicose studies. **Pain.** v. 55, p. 267-273. 1993.

ALVES, N. D. Estudo comportamental-farmacológico do possível efeito analgésico da vigabatrina (gama-vinil-GABA) em dor neuropática crônica experimental. Tese (Mestrado em Farmacologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. 133p. 1997.

ALVES, N.D.; DE CASTRO-COSTA, C. M; .CARVALHO, A. M.; SANTOS, F. J. C.; SILVEIRA, D. G. Possible analgesic effect of vigabratin in animal experimental chronic neuropathic pain. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 57, n4, p. 916-920, 1998.

AMIR, R.; MICHAELIS, M.; DEVOR, M. Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials. **J Neurosci**, v. 22, p. 1187-1198, 2002.

ANGHINAH, R., OLIVEIRA, A.S.B., GABBAI, A.A Effect of baclofen om pain in diabetic neuropathy. **Muscle Nerve**, v. 17, p. 958-959. 1994.

ASTRID, S.; BENCHE, W. Treatment of post-herpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. **Pain**, v. 104, p. 423-424, 2003.

ATTAL, N.; JAZART, F.; KAYSER, V.; GUILBAUD, G. Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. **Pain**, v. 41, p. 235-251, 1990.

BACKONJA, M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. **Clin J Pain**, v. 16, p. S67-S72, 2000.

BACKONJA, M.; BEYDOUN, A.; EDWARDS, K. R.; SCWARTZ, S. L.; FONSECA; V.; HES, M.; LaMOREAUX, L.; GAROFALO, E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 280, p. 1831-1836, 1998.

BASBAUM, A.I. Effects of central lesions on disorders produced by multiple dorsal rhizotomy un rats. **Exp. Neurol.**, V. 42, P. 490-501, 1974.

BELGOWANM, P.S.F., HELMSTETTER, F.J. The role of mu and kappa opioid receptors within the periaqueductal gray in the expression of conditional hypoalgesia. **Brain Research**. v. 791, p. 83-89, 1998.

BENNETT, G. J. Neuropathic pain. *In*: WALL, P. D.; MELZACK, R. (Ed). **Textbook of Pain**. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. p. 494-510.

BENNETT, G. J.; XIE, Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. **Pain**, v. 33, p. 87-107, 1988.

BENNETT, G.; AL-RASHED, S.; HOULT, J. R.; BRAIN, S. D. Nerve growth factor induced hyperalgesia in the hind paw is dependent on circulating neutrophils. **Pain**, v. 77, p. 315-322, 1998.

BERGOVIGNAN, M. Cures neuroses de nevralgies facials essentielles pain de Diphenyl-Hydantoinate de soude. **Rev. Laringol.**, v. 63, p. 34-41. 1942.

BERNASCONI, R. KLEIN, M., MARTIN, P., CHRISTEN, P., HAFNER, T. Gama-Vinil GABA: Comparasion of neurochemical and anticonvulsiant effects in mice. **J. Neural Transm.**, v. 72, p. 213-233, 1988.

BERTOLINO, M.; LLINAS, R.R. The central role of voltage-activated and receptor-operated calcium channels in neuronal cells. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 32, p. 5129-5136, 1992.

BERTRAND, S.; NG, G. Y.; PURISAI, M. G.; WOLFE, S. E.; SEVERIDT, M. W.; NOUEL, D.; ROBITAILLE, R.; LOW, M. J.; O'NEILL, G. P.; METTERS, K.; LACAILLE, J. C.; CHRONWALL, B. M.; MORRIS, S. J. The anticonvulsant, antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependent calcium channels. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 298, p. 15-24, 2001.

BEYDOUN, A.; KOBETZ, S. A.; CARRAZANA, E. J. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. **Clin J Pain**, 2003.

BOJRAB, M. J. **Mecanismos da Moléstia na Cirurgia dos Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1996. 1446 p.

BONEVA, N.; BRENNER, T.; ARGOV, Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 8, p. 1204-1208, 2000.

BOUCHER, T. J.; OKUSE, K.; BENNETT, D. L.; MUNSON, J. B.; WOOD, J. N.; McMAHON, S. B. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. **Sci**, v. 290, p. 124-127, 2000.

BOWSHER, D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. **Brain**, v. 80, p. 606, 1957.

BOWSHER, D.; MALLART, A.; PETTI, D. ALBE-FESSARD, D. A bulbar relay to the centre median. **J Neurophysiol**, v. 31, p. 288, 1968.

BOYLE, M. D.; LAWMAN, M. J.; GEE, A. P.; YOUNG, M. Nerve growth factor: a chemotactic for polymorphonuclear leukocytes in vivo. **J Immunol**, v. 134, n. 1, p. 564-568, 1985.

BRENNAN, T. J.; UMALI, F. F.; ZAHN, P. K. Comparison of pre-versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. **Anesthesiology**, v. 87, p. 1517-1528, 1997.

BRYANS, J. S.; WUSTROW, D. J. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. **Med Res Rev**, v. 19, p. 149-177, 1999.

BURGESS, S. E.; GARDELL, L. R.; OSSIPOV, M. H.; MALAN, T. P. JR; VANDERAH, T. W.; LAI, J.; PORRECA, F.; Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain. **J Neurosci**, v. 22, p. 5129-5136, 2002.

BURTON, H. Somatic sensory properties of caudal bulbar reticular neurons in the cat (*Felis domestica*). **Brain Res**, v. 11, p. 357, 1969.

CAMERON, A.A., KHAN, I.A., WESTLUND, K.N., WILLIS, W.D. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris – leucoagglutinin study. II. Descending projections. **J. comp. Neurol.** v. 351, p. 568-584. 1995.

CAMPBELL, J.N. Nerve lesions and the generation of pain. **Muscle Nerve**. v. 24, p. 1261-1273. 2001.

CANAVERO, S. ; BONICALZI, V. Lamotrigine control of trimeminal neuralgia: na expanded study. **J. Neurol.** v. 244, p. 527, 1997.

CANAVERO, S; BONICALZI, V. Lamotrigine control of central pain. **Pain** . v. 68, p. 179-181. 1996.

CANAVERO, S; BONICALZI, V.; FERROLI, P.; ZEME, S.; MONTALENI, E.; BENNA, P. Lamotrigine control of idiopathic trigeminal neuralgia. **J. Neurol Neurosurg.** v. 59, v. 646. 1995.

CARLTON, S. M.; ZHOU, S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. **Pain**, v. 76, p. 2001-2007, 1998.

CASEY, K. L. Somatosensory responses of bulboreticular units in awake cat: relation to escape-producing stimuli. **Science**, v. 173, p. 77, 1971.

CASEY, K. L.; MELZACK, R. Neural mechanisms of pain: a conceptual model. *In: New Concepts in Pain and its Clinical Management*. Philadelphia: FA Davis Co., 1967.

CASTRO-LOPES, J. M.; TAVARES, I.; COIMBRA, A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. **Brain Res**, v. 620, p. 287-291, 1993.

CATTERALL, W. A.; Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 16, p. 521-555, 2000.

CODERRE, T. J.; GRIMES, R. W.; MELZACK, R. Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. **Pain**, v. 26, p. 61-84, 1986.

CODERRE, T.J.; KATZ, J.; VACCARINO, A.L.; MELZACK, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain**. v. 52, p. 259-285. 1993.

COHEN, R.D.H.; KING, B.D. ; THOMAS, L.R. ; JANZEN, E.D., Efficacy and stress of chemical versus surgical castration of cattle. **Can J. Anim. Sci.**, v. 70, p. 1063-1072. 1990.

DE CASTRO-COSTA, M et al. Adjuvant induced arthritis in rats: A possible animal model of chronic pain. **Pain**. V. 10, p.173-185, 1981.

DE CASTRO-COSTA, M., GYBELS, J., KUPERS, R., HEES, J.V. Scratching behavior in arthritic rat: a sign of chronic pain or? **Pain**, v. 29, p.123-131, 1987.

DE CASTRO-COSTA, M.; GYBELS, J.; KUPERS, R.; HESS, J.H. Scratching behavior in arthritic rats: a sign of chronic pain or itch. **Pain**. v. 29, p. 123-131. 1987.

DECOSTERD, I.; WOOLF, C. J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. **Pain**, v. 87, p. 149-158, 2000.

DEFEUDIS, F.V. Gaba-ergic analgesia an overview. **Drugs Today**. v. 22, p. 263-573. 1986.

DELGADO, J. M.R. ROSVOLD, H.E., LOONEY, E. Evoking conditioned fear by electrical stimulation of subcortical structures in the monkey brain. **J. Comp. Physiol. Psychol**. V. 49, p. 373. 1956.

DEPAULIS, A., MORGAN, M.M., LIEBESKIND, J.C. GABAergic modulation of the analgesic effects of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matter of the rat. **Brain Research.**, v. 436, p. 223-228, 1987.

DEVOR M, SELTZER Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD, Melzack R (Eds). **Textbook of Pain**, 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999. p. 129-164.

DEVOR, M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. **Brit Med Bull**. v. 47, 1993.

DEVOR, M.; SELTZER, Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: WALL, P. D.; MELZACK, R. (Ed). **Textbook of Pain**. London: Churchill Livingstone, p. 129-164, 1999.

DICKENSON, A. H.; SULLIVAN, A. F. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C fibre stimulation. **Neuropharmacology**, v. 26, p. 1235-1238, 1987.

DIMITRIADOU, V.; ROULEAU, A.; DAM TRUNG TUONG, M; NEWLANDS, G. J. F.; MILLER, H. R. P.; LUFFAU, G.; SCHWARTZ, J. C.; GARBARG, M. Functional relationships between mast cells and C-sensitive nerve fibers evidenced by histamine H<sub>3</sub> receptor modulation in rat lung and spleen. **Clin Sci**, v. 87, p. 151-163. 1997.

DIRKS, J.; FREDENSBORG, B. B.; CHRISTENSEN, D.; FOMSGAARD, J. S.; FLYGER, H.; DAHAL, J. B. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. **Anesthesiology**, v. 97, p. 560-564, 2002.

DOGRUL, A.; GARDELL, L.R. ; OSSIPOV, M.H.; TULUNAY, F.C.; LAI, J.; PORRECA, F. Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. **Pain**, v.105, p.159-168, 2003.

DONNERER, J.; SCHULIGOI, R.; STEIN, C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. **Neuroscience**, v. 49, p. 693-698, 1992.

DREYER, M.; EDWARDS, K.; NORTON, J. Oxcarbazepine: preliminary experience in the treatment of neuropathic pain. **J Pain**, v. 3, n. 2 (Suppl. 1), p. 39, 2002.

DUARTE, I. D. G.; LORENZETTI, B. B.; FERREIRA, S. H. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. **Eur J Pharmacol**, v. 186, p. 289-293, 1990.

DUBNER, R.; RUDA, M. A. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. **Trends Neurosci**, v. 15, p. 96-103, 1992.

EATON, M. J. Emerging cell and molecular strategies for the study and treatment of painful peripheral neuropathies. **J Peripher Nerv Syst**, v. 5, p. 57-72, 2000.

EATON, M. J.; PLUNKETT, J. A.; KARMALLY, S.; MARTINEZ, M. A.; MONTANEZ, K. Changes in GAD- and GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury and promotion of recovery by lumbar transplant of immortalized serotonergic precursors. **J Chem Neuroanat**, v. 16, p. 57-72, 1998.

ESPEJO, E.F.; STINUS, L.; CADOR M.; MIR, D. Effects of morphine and nalozone on behavior in the hot plate test: a neuropharmacological study in the rat. **Psychopharmacology**. v. 115, p. 500-510. 1994.

FAIRBANKS, C. A.; STONE, L. S.; KITTO, K. F.; NGUYEN, H. O.; POSTHUMUS, I. J.; WEILCOX, G. L.  $\alpha$ -2C-adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 300, n. 1, p. 282-290, 2002.

FASANO, M. B.; WELLS, J. D.; McCALL, C. E. Human neutrophils express the prostaglandin G/H synthase 2 gene when stimulated with bacterial lipopolysaccharide. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 87, n. 3, p. 304-308, 1998.

FAZAL, N.; AI-GHOUL, W. M.; CHOUDHRY, M. A.; SAYEED, M. M. PAF receptor antagonist modulates neutrophil response with thermal injury in vivo. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 281, n. 4, p. C1310-C1317, 2001.

FEHRENBACHER, J. C.; TAYLOR, C.P.; VASKO, M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rats spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. **Pain**, v.105, p. 133-141, 2003.

FIELD, M. J.; HOLLOMAN, E. F.; McCLEARY, S.; HUGHES, J.; SINGH, L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 282, p. 1242-1246, 1997.

FIELD, M. J.; McCLEARY, S.; HUGHES, J.; SINGH, L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. **Pain**, v. 80, p. 391-398, 1999.

FOLTZ, E. L.; WHITE, L. E. Pain "relief" by frontal cingulotomy. **J Neurosurg**, v. 19, p. 89, 1962.

FOX, A.; GENTRY, C.; SADHANA, P.; KESINGLAND, A.; BEVAN, S. Comparative activity of the anti-convulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentin in a model of neuropathic pain the rat and guinea pig. **Pain** v. 105, p. 355-362. 2003.

FOX, S.M. Prática Médica – decisões dolorosas: quando e como tratar a dor. **Tópicos em Medicina Veterinária para Animais de Companhia**. v. 1, p. 5-12. 2000.

FRANCO-PENTEADO, C. F.; SOUZA, I. de; TEIXEIRA, S. A.; SILVA, G. R. de; NUCCI, G. de; ANTUNES, E. Involvement of nitric oxide on the peritoneal neutrophils influx induced by staphylococcal enterotoxin B in mouse. **Toxicon**, v. 39, p. 1383-1386, 2001.

FREEMAN, W.; WATTS, J. W. **Psychosurgery in the Treatment of Mental Disorders and Intractable Pain**. Local: CC Thomas, 1950.

FROST, S. A.; RAJA, S. N.; CAMPBELL, J .N.; MEYER, R. A.; KHAN, A .A. Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)? *In*: DUBNER, R.; GEBHART, G. F.; BOND, M. R. (Ed). **Pain Research and Clinical Management**. Amsterdam: Elsevier, 1988. p. 151-156.

FUKUOKA, T.; KONDO, E.; DAI, Y.; NOGUCHI, K. The role of neighboring intact DRG neurons in a rat neuropathic pain model. *In*: DEVOR, M.; ROWBOTHAM, M. C.; WIESENFELD-HALLIN, Z. (Ed). Proceedings of the 9th World Congress on Pain.

Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press, 2000. v. 16, p. 137-146.

GARRY, M. G.; HARGREAVES, K. M. Enhanced release of immunoreactive CGRP and substance P from spinal dorsal horn slices occurs during carrageenan inflammation. **Brain Res**, v. 582, p. 139-142, 1992.

GEE, A. P.; BOYLE, M. D.; MUNGER, K. L.; LAWMAN, M. J.; YOUNG, M. Nerve growth factor: stimulation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in vitro. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 80, n. 23, p. 7215-7218, 1983.

GEE, N. S.; BROWN J. P.; DISSANAYAKE, V. U.; OFFORD, J.; THURLOW R.; WOODRUFF, G. N. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurotin), binds to the  $\alpha 2\delta$  subunit of a calcium channel. **J Biol Chem**, v. 271, p. 5768-5776, 1996.

GELLHORN, E. **Principles of Autonomic-Somatic Integrations**. Minneapolis: Univ. Minnesota Press, 1967.

GENT, J.P. , WOLSTENCROFT, J.H. Effects of methionine enkephalin an leucine-enkephalin compared with those of morphine on brainstem neurons in cats. **Nature**. v. 261. p. 426. 1976.

GIESLER, G. J. JR.; LIEBESKIND, J. C. Inhibition of visceral pain by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter. **Pain**, v. 2, p. 43, 1976.

GIGLI, G. P. Entendendo a dor de seu animal. **Vet News**, v. 4, n. 41, p. 12, 1999.

GILDENBERG, P. L.; DEVAUL, R. R. **O que é a dor In o paciente de dor crônica: Avaliação e tratamento**. Editora Manole, p.15-16, 1985

GOA, K. L.; SORKIN; E. M. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. **Drugs**, v. 46, p. 4090-4427, 1993.

GOL, A. Relief of pain by electrical stimulation of the septal area. **J Neurol Sci**, v. 5, p. 115, 1967.

GOLD, M. S.; WHITE, D. M.; AHLGREN, S. C.; GUO, M.; LEVINE, J. D. Catecholamine-induced mechanical sensitization of cutaneous nociceptors in the rat. **Neurosci Lett**, v. 175, p. 166-170, 1994.

GOLDLUST, A.; SU, T. Z.; WELTY, D. F.; TAYLOR, C. P.; OXENDER, D. L. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. **Epilepsy Res**, v. 22,n. 1, p. 1-11, 1995.

GRACELY, R. H.; LYNCH, S. A.; BENNETT, G. J. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. **Pain**, v. 51, p. 175-194, 1992.

GRAHAM, B. A.; HAMMOND, D. L.; PROUDFIT, H. K. Differences in the antinociceptive effects of  $\alpha 2$ -adenoceptor agonists in two substrains of Sprague-Dawley rats. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 283, n. 2, p. 511-519, 1997.

GRAHAM, B. A.; HAMMOND, D. L.; PROUDFIT, H. K. Synergistic interactions between two  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague-Dawley rats. **Pain**, v. 85, p. 135-143, 2000.

GRAM, L., LARSSON, O.M., JOHNSEN, A.H., SCHOUSBOE, A. Effect of valproate, vigabatrin and aminooxyacetic acid on release of endogenous and exogenous GABA from cultured neurons. **Epilepsy Res.**, v. 12, p. 87-95, 1988.

GREEN, K. L. The anti-inflammatory effect of catecholamines in the peritoneal cavity and hind paw of the mouse. **Br J Pharmacol**, v. 45, p. 322-332, 1972.

HALPERN, B. P.; HALVERSON, J. D. Modification to escape from noxious stimuli after bulbar reticular formation lesions. **Behav Biol**, v. 11, p. 215, 1974.

HAMMOND DL. J.J. Bonica lecture – 2001: role of spinal GABA in acute and persistent nociception. **Reg Anesth Pain Med**; 2001;26:551-7.

HAMZA, M.; ROWLINGSON, J. Initial experience with oxcarbazepine in the treatment of idiopathic neuropathic pain. **J Pain**, v. 3, n. 2 (Suppl. 1), p. 40, 2002.

HANESCH, U.; PAWLAK, M.; McDOUGALL, J. J. Gabapentin reduces the mechanosensitivity of fine afferent nerve fibres in normal and inflamed rat knee joints. **Pain**. V. 104, p. 363-366, 2003

HASSLER, R. Central interactions of the systems of rapidly and slowly conducting pain. **Adv. Neurosurg.**, v. 3, p. 143-156. 1975.

HELMSTETTER, F.J., LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Conditional hypoalgesia is attenuated by naltrexone applied to the PAAAG. **Brain Res**. v. 537, P. 88-92, 1980.

HERZBERG, U.; ELIAV, E.; DORSEY, J. M.; GRACELY, R. H.; KOPIN, I. J. NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. **Neuroreport**, v. 8, n. 7, p. 1613-1618. 1997.

HOUGHTON, A. K.; LU, Y.; WESTLUND, K. N. S-(+)-3-isobutylgaba and its stereoisomer reduces the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute arthritis model in the rat. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 285, p. 533-538, 1998.

HUGUENARD, J. R. Low-threshold calcium currents in central nervous system neurons. **Annu Rev Physiol**, v. 58, p. 329-348, 1996.

HUGUES, J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacologic properties similar to morphine. **Brain Research**. v. 88, p. 295. 1975.

HUNTER, J. C.; GOGAS, K. R.; HEDLEY, L. R.; JACOBSEN, L. O.; KASSOTAKIS, L.; THOMPSON, J.; FONTANA, D. J. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. **Eur J Pharmacol**, v. 324, p. 153-160, 1997.

HWANG, J. H.; YAKSH, T. L. Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. **Reg Anesth**, v. 22, p. 249-256, 1997.

IASP Committee for Research and Ethical Issues. Ethical standards for Investigation of Experimental Pain in Animals. **Pain**. v. 16, p. 109-110, 1983.

IBUKI, T.; HAMA, A. T.; WANG, X. T.; PAPPAS, G. D.; SAGEN, J. Loss of GABA immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. **Neuroscience**, v. 76, p. 845-858, 1997.

IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J. J.; GUILBAUD, G. Pharmacological studies on a rat model of trigeminal neuropathic pain: baclofen but not carbamazepine, morphine or tricyclic antidepressants attenuates the allodynia-like behaviour. **Pain**, v. 79, p. 281-290, 1999.

JACQUET, Y. F. ; LAJTHA, A. Morphine action at central nervous system sites in rat: analgesia or hyperalgesia depending on site and dose. **Science**. V. 182, p. 490. 1973.

JANIG, W.; LEVINE, J. D.; MICHAELIS, M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. **Prog. Brain Res.**, v.113, p. 161-84. 1996.

JÄNIG, W.; LEVINE, J. D.; MICHAELIS, M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. **Prog Brain Res**, v. 113, p. 161-184, 1996.

JANING, W., HABLER, H.J. Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain. In: SANDKUHLER, J., BROMM., GEBHART, G.F. (ED). **Nervous System Plasticity and chronic pain**. 2000. pp. 453-470.

JASMIN, L.; KOHAN, L.; FRANSSEN, M.; JANNI G.; GOFF, J. R. The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. **Pain**, v. 75, p. 367-382, 1998.

JAZAT, F., GUILBAUD, G. the "tonic" pain-related behavior seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone. **Pain**, v. 44, p. 97-102, 1991.

JESSEL, T.M.; KELLY, D.D. Pain and analgesia. In: Principles of Neuroscience, 3 ed. Kandel, E.R. Schwartz, J.H. Jessel, T.M. (Ed) Prentice Hall, London, UK, 1991.

JUN, J. H; YAKSH, T. L. The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl- $\gamma$ -aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. **Anesth Analg**, v. 86, p. 348-354, 1998.

JUNG, M.J., LIPPERT, B., METCALF, B. W. BOHLEN, P., SCHECHTER, P.J. Y-Vinil-Gaba (4-amino-cis-5-enoic acid) a new selective irreversible inhibitor of GABA-f: effects on brain GABA metabolism in mice. **J. Neurochem**. v. 29, p. 797-802, 1977.

JURGENS, U.; PRATT, R. Role of the periaqueductal grey in vocal expression of emotion. *Brain Res.* 1979, 11; 167(2): 367-78.

KAWAMATA M.; OMOTE K. Involvement of increased excitatory amino acids and intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in the spinal dorsal horn in an animal model of neuropathic pain. *Pain*, v. 68, p. 85-96, 1996.

KAYSER, V.; CHRISTENSEN, D. Antinociceptive effect of systemic gabapentin in mononeuropathic rats depends on stimulus characteristics and level of test integration. *Pain*, v. 88, p. 53-60, 2000.

KAYSER, V.; DESMEULES, J.; GUILBAUD, G. Systemic clonidine differentially modulates the abnormal reactions to mechanical and thermal stimuli in rats with peripheral mononeuropathy. *Pain*, v. 60, p. 275-285, 1995.

KAYSER, V.; FARRÉ, A. HAMON, M.; BOURGOIN, S. Effects of the novel analgesic, cizolirtine, in a rat model of neuropathic pain. *Pain*, p. 169-177. 2003.

KEENE, J. J.; CASEY, K. L. Excitatory connection from lateral hypothalamic self-stimulation sites to escape sites in medullary reticular formation. *Exp Neurol*, v. 28, p. 155, 1970.

KELLY, M.J. Dor (Generalizada, das costas, das extremidades, do abdomen). In: Ettinger, S.J. (Ed.). **Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstia de cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: Manole, 1992. p.18-22.

KHALIL, Z.; LIU, T.; HELME, R. D. Free radicals contribute to the reduction in peripheral vascular response and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury. *Pain*, v. 79, p. 31-37, 1999.

KIM, K. J.; YOON, Y. W.; CHENG, J. M. Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res*, v. 113, p. 200-206, 1997.

KIM, S. H.; CHUNG, J. M. An experimental model of peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, v. 50, p. 355-363, 1992.

KOTLZENBURG, M., SCADDING, J. Neuropathic pain. *Curr Opin Neurologia*. v. 14, p. 641-647, 2001.

KUHAR, M.L.; ROTH, R.H.; AGHAJANIAN, G.K. Selective reduction of Tryptophan hydroxylase activity in rat forebrain after midbrain raphe lesions. *Brain Res.* v. 35, p. 167, 1971.

KUIJPERS, T. W.; VAN DEN BERG, J. M.; TOOL, A. T.; ROOS, D. The impact of platelet-activating factor (PAF)-like mediators on the functional activity of neutrophils: anti-inflammatory effects of human PAF-acetylhydrolase. *Clin Exp Immunol*, v. 123, n. 3, p. 412-420, 2001.

KUPERS, R. **Chronic pain: animal models and modulation by electric brain stimulation and opioids**. Kathol Lieke Universitiet Leuven (Belgiuns). Leuven, 1994.

KUPERS, R.C.; NUYTEN, D.; DE CASTRO-COSTA, M.; GYBELS, J.M. A time course analysis of the changes in spontaneous and evoked behaviour in a rat model of neuropathic pain. **Pain**. v. 50, p. 101-111. 1992.

LANNEAU, C.; GREEN, A.; HIRST, W. D.; WISE, A.; BROWN, J. T.; DONNIER, E.; CHARLES, K. J.; WOOD, M.; DAVIES, C. H.; PANGALOS, M. N. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. **Neuropharmacology**, v. 41, p. 965-975, 2001.

LEPPIK, I.E., WOLFF, D.L. Antiepileptic Medication Interactions. **Neurol. Clin.**, v. 11, n.4, p. 905-921, 1993.

LEVINE, J. D.; GOODNING, J.; DONATONI, P.; BORDEN, L.; GOETZL, E. J. The role of the polymorphonuclear leukocyte in hyperalgesia. **J Neurosci**, v. 5, n. 11, p. 3025-3029, 1985.

LEVINE, J. D.; LAM, D.; TAIWO, Y. O; DONATONI, P.; GOETZL, E. J. Hyperalgesic properties of 15-lipoxygenase products of arachidonic acid. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 83, n. 14, p. 5331-5334, 1986.

LEVINE, J. D.; LAU, W.; KWIAT, G.; GOETZL, E. J. Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. **Sciences**, v. 225, n. 4663, p. 743-745, 1984.

LEVY, D. e ZOCHODNE, D. W. Local nitric oxide synthase activity in a model of neuropathic pain. **Eur. J. Neurosci.**, 10(5): 1846-55. 1988.

LEVY, D.; HOKE, A.; ZOCHODNE, D. W. Local expression of inducible nitric oxide synthase in an animal model of neuropathic pain. **Neurosci Lett**, v. 260, n. 3, p. 207-209, 1999.

LEWIN, G. R.; RUEFF, A.; MENDELL, L. M. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. **Eur J Pharmacol**, v. 6, n. 12, p. 1903-1912, 1994.

LEWIS, P. Introduction. **Br. J. clin. Pharmacol.** 2715. 1989

LICO, G.M. Mecanismos de dor e analgesia: implicações terapêuticas. **Medicina**, v. 10, p. 11-23, 1979.

LIEBESKIND, J. C.; MAYER, D. J.; AKIL, H. Central mechanism of pain inhibition: studies of analgesia from focal brain stimulation. *In*: BONICA, J. J. (Ed). **Advance in Neurology**. New York: Raven Press, 1974. v. 4, p. 261-268.

LIEBESKIND, J.C.; GUILBAUD, G. BESSON, J.M.; OLIVEIRA, J.L. Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavior observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. **Brain Res**. v. 50, p. 441. 1973.

LIN, H. C.; WANG, C. H.; YU, C. T.; HWANG, K. S.; KUO, H. P. Endogenous nitric oxide inhibits neutrophil adherence to lung epithelial cells to modulate interleukin-8 release. **Life Sci**, v. 69, p. 1333-1344, 2001.

LIU, T.; KNIGHT, K. R.; TRACEY, D. J. Hyperalgesia due to nerve injury-role of peroxynitrite. **Neuroscience**, v. 97, p. 125-131, 2000.

LIU, Z., SEILER, N., MARESCAUX, C., DEPAULIS, A. VERGNES, M. Potentiation of Y-Vinyl-GABA (vigabatrin) effects by glycine. **Eur. J. Pharmacol.** v. 182, p. 109-115, 1990.

LOMBARD, M.C. NASHOLD, B.S., ALBE-FESSARD, D., SALMAN, N. SAKR, C., Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. **Pain.** v. 6, p. 163-174. 1979.

LOVICK, T. A. Interactions between descending pathways from the dorsal and ventrolateral periaqueductal gray matter in the rat. *In*: DEPAULIS, A.; BANDLER, R. T. (Ed). **The Midbrain Periaqueductal Gray Matter**: functional, anatomical and neurochemical organization. New York: Plenum Press, 1991. p. 151-173.

LUNARDI, G.; LEANDRI, M.; ALBANO, C.; CULTRERA, S.; FRACASSI, M.; RUBINO, V.; FAVALE, E. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. **Neurology.** v. 48, p. 1714-1717, 1997.

LUO, Z. D.; CHAPLAN, S. R.; HIGUERA, E. S.; SORKIN, L. S.; STAUDERMAN, K. A.; WILLIAMS, M. E.; YAKSH, T. L. Upregulation of dorsal root ganglion  $\alpha 2\delta$  calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. **J Neurosci**, v. 21, p. 1868-1875, 2001.

MALCANGIO, M.; RAMER, M. S.; JONES, M. G.; McMAHON, S. B. Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. **Eur J Neurosci**, v. 12, p. 397-399, 2000.

MALMBERG-AIELLO, P.; LAMBERTI, C.; IPPONI, A.; BARTOLINI, A.; SCHUNACK, W. Evidence for hypernociception induction following histamine H<sub>1</sub> receptor activation in rodents. **Life Sci**, v. 63, n. 6, p. 463-476, 1998.

MALONEY, C. G.; KUTCHERA, W. A.; ALBERTINE, K. H.; McINTYRE, T. M.; PRESCOTT, S. M.; ZIMMERMAN, G. A. Inflammatory agonists induce cyclooxygenase type 2 expression by human neutrophils. **J Immunol**, v. 160, n. 3, p. 1402-1410, 1998.

MANSOUR, A., KHACHATURIAN, H., LEWIS, M.E., AKIL, H., WATSON, S.J. Autoradiographic differentiation of *mu*, *delta*, and *kappa* opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. **J. Neurosci.** v. 7, p. 2445-2464. 1987.

MARK, V.H. ; ERVIN, F.R.; YAKOLEV, P.J. Stereotactictalotomy. **Arch. Neurol.** v. 8, p. 528. 1963.

MARTIN, D. J.; McCLELLAND, D.; HERD, M. B.; SUTTON, K. G.; HALL, M. D.; LEE, K.; PINNOCK, R. D.; SCOTT, R. H. Gabapentin-mediated inhibition of voltage-activated Ca<sup>2+</sup> channel currents in cultured sensory neurones is dependent on culture conditions and channel subunit expression. **Neuropharmacology**, v. 42, p. 353-366, 2002.

MARTIN, D. L.; TOBIN, A. J. Mechanisms controlling GABA synthensis and degradation in the brain. *In*: MARTIN, D. L.; OLSEN, R. W. (Ed). **GABA in the Nervous System**: the view at fifty years. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000. p. 25-41.

MAYER, D. J.; WOLFE, T. L.; AKIL, H.; CARDER, B.; LIEBESKIND, J. C. Analgesia from electrical stimulation of the brainstem of the rat. **Science**, v. 174, p. 1351-1354, 1971.

McCLEANNE, G.I. A prospective audit of the use of lamotrigine in 300 chronic pain patients. **The Pain Clinic**. p. 103-108, 1998.

McCLEANNE, G.I. Lamotrigine can remve the pain associated with painful dabetic neuropathy. **The Pain Clinic**. v. 11, p. 69-70. 1998.

McMAHON, S. B. NGF as a mediator of inflammatory pain. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 351, n. 1338, p. 431-440, 1996.

McMAHON, S. B.; BENNETT, D. L. H. Trophic factors and pain. *In*: WALL, P. D.; MELZACK, R. (Ed). **Textbook of Pain**. 4th ed. London: Churchill Livingston, 1999. p. 105-128.

McQUAY, H.; CARROLL, D.; JADAD, A.; WIFFEN, P.; MOORE, A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. **Br Med J**, v. 311, p. 1047-1052, 1995.

MEIER, T., GUNNAR, W., FAUST, M., KUNTZER, T., OCHSNER, F., HUEPPE, M., BOGOUSSLAVSKY, J. BARON, R. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Pain**. v. 106, p. 151-158, 2003.

MELLICK, G. A.; MELLICK, L. B. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. **J Pain Symptom Manage**, v. 10, p. 265-266, 1995.

MELZACK, R. E WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory . **Science**, p. 150 - 971, 1965.

MELZACK, R. **The Puzzle of Pain**. New York: Penguin Books, 1973.

MELZACK, R.; CASEY, K.L. Sensory, motivational, and central control determinats of pain. *In*: Kenshalo, D.R., Springfield, I.L., Thomas, C.C.(Ed.). **The Skin Senses**. 1968.

MENESCAL-DE-OLIVEIRA, L. **Papel da area postrema e do núcleo do trato solitário na modulação nociceptiva e respostas autonômica correlata na cobaia**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 1980.

MICHAELIS, M.; LIU, X.; JÄNIG, W. Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin peripheral nerve lesion. **J Neurosci**, v. 20, p. 2742-2748, 2000.

MILETIC, G.; DRAGANIC, P.; PANKRATZ, M.T.; MILETIC, V. Muscimol prevents long-lasting potentiation of dorsal horn field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA transporter GAT-1. **Pain**, v.105, p. 347-353, 2003.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Prog Neurobiol**, v. 57, p. 1-164, 1999.

MILLER, J.W., McKEON, A.C., FERRENDELLI, J.A. Functional anatomy of pentylentetrazol and electroshock seizures in the rat brain stem. **Ann. Neurol.** v. 22, p. 615-621. 1987.

MINNEMAN, K.P., IVERSEN, L.L. Enkephalin and opiate narcotics increase cyclic GMP accumulation in slices of rat neostriatum. **Nature.** v. 262, p. 313. 1976.

MOBARAKEH, J. I.; SAKURADA, S.; KATSUYAMA, S.; KUTSUWA, M.; KURAMASU, A.; LIN, Z. Y.; WATANABE, T.; HASHIMOTO, Y.; WATANABE, T.; YANAI, K. Role of histamine H<sub>1</sub> receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. **Eur J Pharmacol**, v. 391, p. 81-89, 2000.

MOORE, K. A.; BABA, H.; WOOLF, C. J. Gabapentin – actions on adult superficial dorsal horn neurons. **Neuropharmacology**, v. 43, p. 1077-1081, 2002.

MOORE, K. A.; KOHNO, T.; KARCHEWSKI, L. A.; SHOLZ, J.; BABA, H.; WOOLF, C. J. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABA ergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. **J Neurosci**, v. 22, p. 6724-6731, 2002.

MOREST, D. K. Experimental study of the projections of the nucleus of the tractus solitarius and the area postrema in the cat. **J Comp Neurol**, v. 130, p. 277-300, 1967.

MORTON, D.B., GRIFFITHS, P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animal and hypothesis for assessment. **Vet Res.** v. 116, p. 431-436. 1985.

MOURA, F.E.A. **Estudo comportamental farmacológico de ratos portadores de mononeuropatia ciática.** Fortaleza. Tese (Mestrado em Farmacologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. 119p. 1995.

MUMFORD, J.P. a profile of vigabatrin. **Br. J. Clin. Pract.** V. 42, suppl 1, p. 7-9. 1988.

NAKAMURA, M. LICO, M. C. Mechanism of peripheral pain in the conscious guinea pig: effect of propranolol. **Braz J Med Biol Res**, v. 19, p. 451-453, 1986.

NAKAMURA, M.; FERREIRA, S. H. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. **Eur J Pharmacol**, v. 135, n. 2, p. 145-53. 1987.

NAKAMURA-CRAIG, M., FOLLENFANT, R.L. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetes. **Pain**, v. 63, p. 33-37, 1995.

NANAYAMA, T.; KURAISHI, Y.; OHNO, H.; SATOH, M.; Capsaicin-induced release of calcitonin gene-related peptide from dorsal horn slices is enhanced in adjuvant arthritic rats. **Neurosci Res**, v. 6, p. 569-572, 1989.

NASHOLD, B. S.; WILSON, W. P.; SLAUGHTER, D. G. Stereotaxic midbrain lesions for central dysesthesia and phantom pain. **J Neurosurg**, v. 30, n. 2, p. 116-126, 1969.

NAUTA, W. J.; KUYPERS, H. G. Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. *In*: JASPER, H. H.; **et al.** (Ed). **Reticular Formation of the Brain**. Boston: Little, Brown and Co., 1958.

O'DUFFY, G.; CHAHL, L. A. Effect of catecholamines on oedema induced by inflammatory agents in the rat. **Eur J Pharmacol**, v. 57, p. 377-386, 1979.

OLIVEIRA, L. HOFFMANN, A., OLIVEIRA-DE-MENESCAL, L. The lateral hypothalamus in the modulation of tonic immobility in guinea pigs. **NeuroReport**, v. 8, p. 3489-3493, 1997.

OLIVERAS, J. L.; BOURGOIN, S.; HERY, F.; BESSON, J. M.; HAMON, M. The topographical distribution of serotonergic terminals in the spinal cord of the cat: Biochemical mapping by the combined use of microdissection and microassay procedures. **Brain Res**, v. 138, p. 393-406, 1979.

OLIVERAS, J. L.; HOSOBUSHI, Y.; REDJEMI, F.; GUILBAUD, G.; BESSON, J. M. Opiate antagonist naloxone strongly reduces analgesia induced by stimulation of a raphe nucleus (centralis inferior). **Brain Res**, v. 120, p. 211-229, 1977.

OSSIPOV, M. H.; SUAREZ, L. J.; SPAULDING, T. C. A comparison of the antinociceptive and behavioral effects of intrathecally administered opiates,  $\alpha$ 2-adrenergic agonists, and local anesthetics in mice and rats. **Anesth Analg**, v. 67, n. 7, p. 616-624, 1988.

PAGE, G. G.; BEM-ELIYHU, S.; XIRMAXAH, R.; LEBESKINOL, J. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. **Pain**, v. 54, p. 21-28, 1993.

PALFREYMAN, M.G., SCHECTHER, P.J., BUCKETT, W.R., TELL, G.P., KOCH-WESER, J. The pharmacology of GABA-transaminase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* V. 30, p. 2385-2387. 1981.

PARADA, C. A.; TAMBELI, C. H.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin-induced nociception. **Neuroscience**, v. 102, n. 4, p. 937-44, 2001.

PARTRIDGE, B. J.; CHAPLAN, S. R.; SAKAMOTO, E.; YAKSH, T. L. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl- $\gamma$ -aminobutyric acid on

substance P-induced thermal hyperalgesia. **Anesthesiology**, v. 88, p. 196-205, 1998.

PATEL, S.; NAEEM, S.; KESINGLAND, A.; FROESTL, W.; CAPOGNA, M.; URBAN, L.; FOX, A. The effects of GABAB agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. **Pain**, v. 90, p. 217-226, 2001.

PAULSEN, O.; MOSER, E. L. A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity. **Trends Neurosci**, v. 21, p. 273-278, 1998.

PAXINOS, G., WATSON, C., **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**, Academic Press, Sidney, 1982.

PECK, A.W. Clinical Pharmacology of lamotrigine. **Epilepsia**. v 32, p. S9-S12. 1991.

PENG, Y. I.; LIU, H. J.; GUO, L.; FU, T. C. Mechanisms of adrenaline-induced antinociception in mice. **Chin J Physiol**, v. 35, n. 3, p. 205-210, 1992.

PERKINS, N. M.; TRACEY, D. J. Hyperalgesia due to nerve injury: role of neutrophils. **Neuroscience**, v. 101, n. 3, p. 745-757, 2000.

POLGÁR, E., HUGHES, D.I., RIDDELL, J.S., MAXWELL, D.J., PUSKAR, Z., TODD, A.J. Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. **Pain**, v. 104, p. 229-239. 2003.

PORRECA, F.; OSSIPOV, M. H.; GEBHART, G. F. Chronic pain and medullary descending facilitation. **Trends Neurosci**, v. 25, p. 319-325, 2002.

PORTENOY, R.K., Cancer Pain: Pathophysiology and syndromes. *The Lancet*, v. 339, p. 1026-1036, 1992.

RALSTON, D. D.; BEHBEHANI, M.; SEHLHORST, S. C.; MENG, X.-W.; RALSTON, H. J. Decreased GABA immunoreactivity in rat dorsal horn is correlated with pain behavior: a light and electron microscopic immunoreactivity in rat dorsal horn is correlated with pain behavior: a light and electron microscopic study. *In*: JENSEN, T. S.; TURNER, J. A.; WIESENFELD-HALLIN, Z. (Ed). **Proceedings of the 8th World Congress on Pain**. Seattle: IASP Press, 1997. p. 547-560.

RANDIC, M. Plasticity of excitatory synaptic transmission in the spinal cord dorsal horn. **Prog Brain Res**, v. 113, p. 463-506, 1996.

REDDY, S. V.; MADERDRUT, J. L.; YAKSH, T. L. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 213, n. 3, p. 525-533, 1980.

REYNOLDS, D. V. Surgery in the rat During electrical analgesia induced by focal brain stimulation. **Science**, v. 164, p. 444, 1969

RICARDO, J. A.; KOH. E. T. Anatomical evidence of direct projection from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. **Brain Res**, v. 153, p. 1-26, 1978.

RICE, A. S. C.; MANTON, S.; POSTHERPETIC NEURALGIA STUDY GROUP. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. **Pain**, v. 94, p. 215-224, 2001.

ROCK, D. M.; KELLY, K. M., MacDONALD, R. L. Gabapentin actions on ligand and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. **Epilepsy Res**, v. 16, p. 89-98, 1993.

ROSNER, H.; RUBIN, L.; KESTENBAUM, A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. **Clin J Pain**, v. 12, p. 56-58, 1996.

ROWBOTHAM, M.; HARDEN, N.; STACEY, B.; BERNSTEIN, P.; MAGNUS-MILLER, L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 280, p. 1837-1842, 1998.

ROYCHOWDHURY, S. M.; FIELDS, H. L. Endogenous opioids acting at a medullary  $\mu$ -opioid receptor contribute to the behavioral antinociception produced by GABA antagonism in the midbrain periaqueductal gray. **Neuroscience**, v. 74, n. 3, p. 863-872, 1996.

RULL, J.A., QUIBRERA, R., GONZALES-MILLIAN, H., LOZANO CASTANEDA, O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamepine (Tegretol): a double-blind, cross-over trial. **Diabetologia**, v. 5, p. 215-218, 1969.

RYU, P. D.; GERBER, G.; MURASE, K.; RANDIC, M. Calcitonin gene-related peptide enhances calcium current of rat dorsal root ganglion neurons and spinal excitatory synaptic transmission. **Neurosci Lett**, v. 89, p. 305-312, 1988.

SANDKUHLER, J. Learning and memory in pain pathways. **Pain**, v. 88, p. 113-118, 2000.

SANTOS, T.J.T. Efeito analgésico do baclofeno (Beta-P-clorofenil GABA) em dor neuropática experimental. Fortaleza, Tese (Mestrado de Farmacologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. p. 65, 1995.

SARHAN, S., SEILER, N. Proline and proline derivatives as anticonvulsants. **Gen. Pharmacol**, v. 20, p. 53-60, 1989.

SCHERRER, H. Responses of bulbar reticular units to hypothalamic stimulation in the rat. **Acta Neuroveg.** v. 29, n. 56, 1966.

SCHETCHER, P.J., GROVE, J. Biochemical and pharmacological similarities and differences among four irreversible enzyme-activated GABA-T inhibitors. **Brain Research Bulletin**, v. 5, p. 627-631, 1980.

SCHMUTZ, M.; BRUGGER, F.; GENTSCH, C.; McLEAN, M. J.; OLPE, H. R. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. **Epilepsia**, v. 35, p. S47-S50, 1994.

SCHULIGOI, R. Effect of colchicines on nerve growth factor-induced leukocyte accumulation and thermal hyperalgesia in the rat. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 358, p. 264-269, 1998.

SEGAL, A. Z.; RORDORF, G. Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. **Neurology**, v. 46, p. 1175-1176, 1996.

SELTZER, Z.; DUBNER, R.; SHIR, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. **Pain**, v. 43, p. 205-218, 1990.

SERPELL, M. G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Pain**, v. 99, p. 557-560, 2002.

SHARPE, L.G.; GARNETT, J.; CICERO, T. Analgesia and hyperreactivity produced by intracranial microinjections of morphine into the periaqueductal gray of the rat. **J. Behav. Biol.** v 11, p. 303. 1974.

SHEEN, K.; CHUNG, J. M. Signs of neuropathic pain depend on signal from injured nerve fibers in a rat model. **Brain Res**, v. 610, p. 62-68, 1993.

SHORVON, S.D., ESPIR, M.L.E., STEINER, T.J., DELLAPORTAS, C.L., ROSE, F.C. Is there a place for placebo controlled trials of antiepileptic drugs. **Br. Med J.** v. 291, p. 1328-1329, 1985.

SILVILOTTI L., WOOLF C.J. The contribution of GABA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. **J. Neurophysiol** 1994;72:169-79.

SIMPSON, D. M. ; OLNEY, R. McARTHUR, J. C. A Placebo-controlled trial of lamotrigine for HIV-associated neuropathy. **Neurology**, 2000, v. 54, p. 2115-2119.

SINDRUP, S. H.; JENSEN, T. S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. **Pain**, v. 83, p. 389-400, 1999.

SINGH, L.; FIELD, M. J.; FERRIS, P.; HUNTER, J. C.; OLES, R. J.; WILLIAMS, R. G.; WOODRUFF, G. N. The antiepileptic agent gabapentin (neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 127, p. 1-9, 1996.

SOMERS, D. L.; CLEMENTE, F. R. Dorsal horn synaptosomal content of aspartate, glutamate, glycine and GABA are differentially altered following chronic constriction injury to the rat sciatic nerve. **Neurosci Lett**, v. 323, p. 171-174, 2002.

SOTER, N. A.; LEWIS, R. A.; COREY, E. J.; AUSTEN, K. F. Local effects of synthetic leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> and LTB<sub>4</sub>) in human skin. **J Invest Dermatol**, v. 80, p. 115-119, 1983.

SOUTHALL, M. D.; MICHAEL, R. L.; VASKO, M. R. Intrathecal NSAIDs attenuate inflammation-induced neuropeptide release from rat spinal cord slices. **Pain**, v. 78, p. 39-48, 1998.

STANFA, L. C.; SINGH, L.; WILLIAMS, R. G.; DICKENSON, A. H. Gabapentin, ineffective in normal rats, markedly reduces C-fibre evoked responses after inflammation. **Neuroreport**, v. 8, p. 587-590, 1997.

STERMAN, M. B., CLEMENS, T.L. WENGER, M.A. Autonomic and clinical correlates of differential EEG responses to cold pressor stimulation. **Psychophysiol.** v. 2, p. 327. 1967.

STERNBACH, R. A. **Pain: a psychophysiological analysis.** Local: Academic Press. 1968.

STUBLEY LA.; MARTINEZ MA.; KARMALLY S.; LOPEZ T.; CEJAS P.; EATON MJ. Only early intervention with gamma-aminobutyric acid cell therapy is able to reverse neuropathic pain after partial nerve injury. **J Neurotrauma** 2001;18:471-7.

SU, T. Z.; LUNNEY, E.; CAMPBELL, G.; OXENDER, C. L. Transport of gabapentin, a  $\gamma$ -amino acid drug, by system L  $\alpha$ -amino acid transporters: a comparative study in astrocytes, synaptosomes, and CHO cells. **J Neurochem**, . 64, p. 2125-2131, 1995

SUGIMOTO, T.; BENNETT, G. J.; KAJANDER, K. C. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transaction, and strychnine. **Pain**, v. 42, p. 205-213, 1990.

SUMAN-CHAUHAN, N.; WEBDALE, L.; HILL, D. R.; WOODRUFF, G. N. Characterization of (3H) gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. **Eur J Pharmacol**, v. 244, n. 3, p. 293-301, 1993.

SWEET, W.H. Animal models of chronic pain: their possible validation from human experience with posterior rhizotomy and congenital analgesia. **Pain**, v. 10, p. 275-295, 1981.

TAI, Q.; KIRSHBLUM, S.; CHEN, B.; MILLS, S.; JOHNSON, M.; DeLISA, J. A. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. **J Spinal Cord Med**, v. 25, p. 100-105, 2002.

TAYLOR, C. P. Gabapentin: mechanisms of action. In: LEVY, R. H.; MATTSON, R. H.; MELDRUM, B. S. (Ed). **Antiepileptic Drugs.** New York: Raven Press, 1995. p. 829-841.

TAYLOR, C. P. Mechanism of action of new anti-epileptic drugs. In: CHADWICH, D. (Ed). **New Trends in Epilepsy Management: the role of gabapentin.** London: Royal Society of Medical Service, 1993. p. 13-40.

TAYLOR, C. P.; GEE, N. S.; SU, T. Z.; KOCSIS, J. D.; WELTY, D. F.; BROWN, J. P.; DOOLEY, D. J.; BODEN, P.; SINGH, L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. **Epilepsy Res**, v. 29, p. 233-249, 1998.

TECOMA, E. S. Oxcarbazepine. **Epilepsia**, v. 40, p. S37-S46, 1999.

TERENIUS, L WAHLSTROM, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life.*, **Sci.** v. 16, 1759.

TERENIUS, L., WAHLSTROM, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci.* v. 16, p. 1759.

THEODOSIOU, M.; RUSH, R. A.; ZHOU, X. F.; HU, D.; TRACEY, D. J. Hyperalgesia due to nerve damage: role of nerve growth factor. **Pain**, v. 81, p. 245-255, 1999.

THOMPSON, T. Carbamazepine therapy in the trigeminal neuralgia. **Arch. Neurol.**

TONUSSI, C. R.; FERREIRA, S. H. Tumour necrosis factor- $\alpha$  mediates carrageenan-induced knee-joint incapacitation and also triggers overt nociception in previously inflamed rat knee-joints. **Pain**, v. 82, p. 81-87, 1999.

TOUSSI, H, SCHATZ, R.A., WASZCZAK, B.L. Suppression of methionine sulfoximense seizures by intranigral Y-Vynil-GABA injection. **Eur. J. Pharmacol**, v. 137, p. 261-264, 1987.

TREMONT-LUKATS, I. W.; MEGEFF, C.; BAKONJA, M. M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. **Drugs**, v. 60, p. 1029-1052, 2000.

URBAN, M.O; GERBHART, G.F. Central mechanisms in pain. *Medical Clinics of North America*, vol. 83, Issue 3. Pag 585-596. 1999.

VANDERAH, T. W.; GARDELL, L. R.; SUENAGA, N. M. H.; ZHONG, C. M.; MALAN, T. P. JR.; LAI, J.; PORRECA, F. Enhanced evoked CGRP after spinal nerve injury is mediated by spinal dynorphin. *In: 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2001)*, 2001, San Diego. **SFN Abstract Viewer and Itinerary Planner**. Disponível em: <<http://sfn.scholarone.com/itin2001>>.

VASKO, M. R. Prostaglandin-induced neuropeptide release from spinal cord. **Prog. Brain Res**, v. 104, p. 367-380, 1995.

WALL, P. D.; DEVOR, M.; INBAL, R.; SCADDING, J. W.; SCHONFELD, D.; SELTZER, Z.; TOMKIEWICZ, M. M. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*, v. 7, p. 103-113, 1979.

WALL, P. D.; GUTNICK, M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses arising from a neuroma. **Exp Neurol**, v. 45, p. 576-589, 1974.

WARD, S.; ROYAL, M.; BHAKTA, B.; GUNYEA, I.; MOWA, V. An open-label trial of oxcarbazepine in patients with radiculopathy refractory to gabapentin. **J Pain**, v. 3, n. 2 (Suppl. 1), p. 42, 2002.

WATKINS, L. R.; MILLIGAN, E. D.; MAIER, S. F. Glial activation: a driving force for pathological pain. **Trends Neurosci**, v. 24, p. 450-455, 2001a.

WATKINS, L. R.; MILLIGAN, E. D.; MAIER, S. F. Spinal cord glia: new players in pain. **Pain**, v. 93, p. 201-205, 2001b.

WERNER, M. U.; PERKINS, F. M.; HOLTE, K.; PEDERSEN, J. L.; KEHLET, H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. **Reg Anesth Pain Med**, v. 26, p. 322-328, 2001.

WHITE, D. M.; BASBAUM, A. I.; GOETZL, E. J.; LEVINE, J. D. The 15-lipoxygenase product, 8R,15S-diHETE, stereoespecifically sensitizes C-fiber mechanoheat nociceptors in hairy skin of rat. **J Neurophysiol**, v. 63, n. 5, p. 966-970, 1990.

WHITE, H. S. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 40, p. S2-S10, 1999.

WHITESIDE, G. T.; MUNGLANI, R. Cell death in the in the superficial dorsal horn in a model of neuropathic pain. **J Neurosci Res**, v. 64, p. 168-173, 2001.

WIESENFELD, Z., LINDBLUM, U. Behavioral and electrophysiological effects of various types of peripheral nerve lesions in the rat: a comparison of possible models for chronic pain. **Pain** v. 8, p. 285-298. 1980.

WINTHER, K. Central pains and treatment by stereotaxic thalamotomies. **Eur Neurol**, v. 10, p. 65, 1973.

WIRGUIN, I.; BRENNER, T.; SICSIC, C.; ARGOV, Z. Variable effects of calcium channel blockers on the decremental response in experimental autoimmune myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 5, p. 523-527, 1994.

WOOLF, C. J.; MANNION, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. **Lancet**, v. 353, p. 1959-1964, 1999.

WOOLF, C. J. Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 351, p. 441-448, 1996.

WOOLF, C. J.; SLATER, M. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. **Science**, v. 288, p. 1765-1768, 2000.

WOOLF, C. J.; THOMPSON, S. W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity state. **Pain**, v. 44, p. 293-299, 1991.

WOOLF, C.J.; CHONG, M.S. Pré-emptive analgesia – Treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitisation. **Ernest Anal.** v. 77, p. 372-379. 1993.

XIAO, W. H.; BENNETT, G. J. Gabapentin has an antinociceptive effect mediated via a spinal site of action in a rat model of painful peripheral neuropathy. **Analgesia**, v. 2, p. 267, 1996.

YAKSH, T.  $\alpha$ -2-adrenergic agonists as analgesics. *In*: SAWYNOK, J.; COWAN, A. (Ed). **Novel Aspects of Pain Management**: opioids and beyond. New York: Wiley-Liss, 1999. p. 179-202.

YAKSH, T. L. Behavioral and anatomic correlates of the tactile-evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. **Pain**, v. 37, p. 111-123, 1989.

YAKSH, T. L.; CHAPLAN, S. R. Physiology and pharmacology of neuropathic pain. **Anesthesiol Clin N Am**, v. 15, p. 335-335, 1997.

YAKSH, T.; YEUNG, J. C. and RUDY, T. A. Suplematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. **Brain Res.**, 1976. 114: 83.

YAKSH, T.L. YEUNG, J.C. RUDY, T.A. Suplematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential

YASHPAL, K.; KATZ, J.; CODERRE, T.J. Effects of pre-emptive or post injury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. **Anesthesiology** v. 84, p. 1119-1128, 1996.

YASHPAL, K.; WRIGHT, D. M.; HENRY, J. L. Substance P reduces tail-flick latency: implications for chronic pain syndromes. **Pain**, v. 14, p. 155-167, 1982.

YEUNG, J. C.; YAKSH, T. L.; RUDY, T. A. Effects of brain lesions on the antinociceptive properties of morphine rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 2, p. 261, 1975.

YOON, Y. W.; SUNG, B.; CHUNG, J. M. Nitric oxide mediates behavioral signs of neuropathic pain in an experimental rat model. **Neuroreport**, v. 9, n. 3, p. 367-372, 1998.

ZAKRZEWSKA, J. M.; PATSALOS, P. N. Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 52, p. 472-476, 1989.

ZIMMERMANN, M. Pathobiology of neuropathic pain. **Eur J Pharmacol**, v. 429, p. 23-37, 2001.

ZUO, Y., PERKINS, M.N., TRACEY, D.J., GEEZY, C.L. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat : a key role of mast cells. **Pain**. v. 467-470, 2003.