

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA E FISIOLOGIA

ESTUDO COMPORTAMENTAL-FARMACOLÓGICO DO
POSSÍVEL EFEITO ANALGÉSICO DA VIGABATRINA
(GAMA-VINYL-GABA) EM DOR NEUROPÁTICA
CRÔNICA EXPERIMENTAL.

TESE DE MESTRADO APRESENTADA NO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMA-
COLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ.

NILZA DUTRA ALVES

FC-00006132-3

R838071/98

04/08/98

FORTALEZA, JANEIRO DE 1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Biblioteca de Ciências da Saúde

el
612.88
A481e
1997

5135211

**“A CRIAÇÃO É UM SONHO
AGRADÁVEL COMO O VENTO.....
AMO OS BICHOS E A TERRA...
A NATUREZA É A ALMA
QUE REGE O MEU SENTIMENTO.”**

Renato Teixeira

**ESTUDO COMPORTAMENTAL - FARMACOLÓGICO DO
POSSÍVEL EFEITO ANALGÉSICO DA VIGABATRINA
(GAMA-VINYL-GABA) EM DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA
EXPERIMENTAL.**

NILZA DUTRA ALVES

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA NO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
FARMACOLOGIA NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Carlos Maurício de Castro Costa

Prof^a. Glauce Socorro Barros Viana

Prof. Carlos Alberto Flores

**Universidade Federal do Ceará
Centro Ciências da Saúde**

PROF. DR. ALDO ÂNGELO MOREIRA LIMA
COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM FARMACOLOGIA-FACULDADE DE MEDICINA-U.F.C.

AGRADECIMENTOS

- ◆ A vida é uma guerra.... E como todas as guerras é composta de várias batalhas.... Para vencê-las precisamos de uma única arma: O AMOR.... Para tê-lo necessitamos acreditar em uma força superior DEUS...

- ◆ Valorizar e respeitar a vida foi uma das minhas maiores bandeiras. Vegetais e animais, nesse último, os homens e na lei desses, AMAR É DOAR A PRÓPRIA VIDA. Muitas são as vidas doadas durante as pesquisas em pró da ciência. Que essas doações venham a alcançar o seu principal objetivo: o de curar ou melhorar as moléstias que acometem muitos seres vivos.

- ◆ Orientar é um dom divino. A receita do saber orientar, ninguém teve a capacidade de escrever. Porém alguém teve a capacidade de fazer. Prof. CARLOS MAURÍCIO DE CASTRO COSTA, por sua dedicação, compreensão, empenho e paciência que lhes são peculiares e que fazem o nosso dia a dia de pesquisa cada vez mais agradável.

- ◆ Pela lei da natureza vocês partiriam primeiro.... A natureza cumpriu o seu papel... talvez muito cedo... Vi vocês viajarem... mas nunca me senti só.....

meu pai e minha mãe foram na terra exemplo de honestidade, humildade e no céu são a certeza da presença sempre constante.

- ◆ Deus me traçou um caminho e eu o fui seguindo.... ele teve até aqui muitas curvas..... muitas ondas..... você sempre esteve presente participando, orientando, colaborando, tornando a vida mais fácil, mais tranqüila, mais feliz.... A Dra. MARIA NILZA DOS REIS SARAIVA pela sua eterna bondade, pelo seu eterno amor...
- ◆ Os caminhos são mais fáceis quando temos alguém para nos ajudar a abri-los. A estrela da nossa vida brilha mais quando temos alguém para nos fazer sorrir. Caminhar com vocês é ter o meu caminho sem espinhos, é ver minha estrela sempre brilhar. Aos meus amigos José Júlio Costa Sidrin, Marcos Fábio Gadelha Rocha, Adriana de Queiroz Pinheiro, João Bosco Feitosa, Vânia Veras de Paula e Valéria Veras de Paula Barbosa.
- ◆ Ao Franklin José Cândido Santos, Delano Gurgel Silveira, Alba Maria e demais bolsistas do laboratório de neurofisiologia do departamento de Farmacologia e Fisiologia pela sua constante disposição, dedicação e cooperação para que esse trabalho se concretizasse.
- ◆ Vamos em busca do mesmo ideal, caminhamos juntos durante todo esse período, dividimos as dificuldades, comemoramos vitórias, tudo tornou-se glórias nessa trilha porque vocês estiveram presentes. Aos colegas

Terezinha de Jesus, George Reis, Fernanda Edna Araújo, Ricardo Gênova e José Arthur Almeida.

- ◆ Ao prof. Fogaça pelo apoio, compreensão, orientação e incalculável paciência que foram indispensáveis para a conclusão desse trabalho.

- ◆ Aos professores e funcionários do departamento de Farmacologia e Fisiologia do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Ceará.

- ◆ A coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de ensino superior (CAPS), pelo apoio financeiro.

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO	1
CONCEITO	1
TEORIAS	2
DOR AGUDA E CRÔNICA	3
DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA.....	5
DOR CRÔNICA EXPERIMENTAL	5
ANTICONVULSIVANTES COM PROPRIEDADES ANALGÉSICAS.....	8
DADOS ELEMENTARES SOBRE VIGABATRINA.....	10
2- OBJETIVOS	13
3- MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 GRUPO CONTROLE I	14
3.2 GRUPO CONTROLE II	16
3.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	17
3.4 TESTES FARMACOLÓGICOS.....	20
3.4.1 VIGABATRINA.....	20
3.4.2 ÁCIDO VALPRÓICO	23
3.4.3 CARBAMAZEPINA	24
3.4.4 FENITOÍNA	25
3.4.5 NALOXONA	26
3.4.6 ÉTICA	27
3.4.7 ESTATÍSTICA.....	27

4- RESULTADOS	29
4.1 ANÁLISES COMPORTAMENTAIS	29
4.2 ANÁLISE FARMACOLÓGICA.....	31
4.2.1 VIGABATRINA.....	31
4.2.2 ÁCIDO VALPRÓICO	32
4.2.3 CARBAMAZEPINA	32
4.2.4 FENITOÍNA	33
4.2.5 VIGABATRINA + NALOXONA.....	33
5- DISCUSSÃO	71
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	71
5.2 ANÁLISES DOS TESTES FARMACOLÓGICOS.....	75
6- CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

	PAG.
FIG.01- Tempo de execução do comportamento de alimentar-se nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação.....	35
FIG.02- Tempo de execução do comportamento de empinar-se (“rearing”), nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação.....	36
FIG.03- Tempo de execução do comportamento exploratório (andar, cheirar, correr (“ sniffing ”)) nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação.....	37
FIG.04- Tempo de execução do comportamento de dormir / descansar (rest/sleep) nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação.....	38
FIG.05- Tempo de execução do comportamento de coçar-se na pata direita (“scratching D”) nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação.....	39

FIG.06- Tempo de execução do comportamento de coçar-se com a pata esquerda ("scratching E") nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12^a semana de observação.....40

FIG.07- Tempo de execução do comportamento de limpar-se ("grooming") nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12^a semana de observação.....41

FIG.08- Tempo de execução do comportamento de congelar-se ("freezing") nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12^a semana de observação.....42

FIG.09- Teste térmico (tempo de latência de retirada da wazzu pata direita) nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12^a semana de observação a 40°C.....43

FIG.10- Teste térmico (tempo de latência de retirada da pata esquerda) dos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12^a semana de observação a 40°C.....44

FIG.11- Teste térmico (tempo de latência de retirada da pata direita) dos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na

12 ^a semana de observação a 46°C.....	45
FIG.12- Teste térmico (tempo de latência de retirada da pata esquerda) nos grupo normal, grupo pseudo-cirúrgico e grupo cirúrgico na 12 ^a semana de observação a 46°C.....	46
FIG.13- Tempo de execução do comportamento de alimentar-se dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	47
FIG.14- Tempo de execução do comportamento de empinar-se dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	48
FIG.15- Tempo de execução do comportamento de exploração ("sniffing") nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	49
FIG.16- Tempo de execução do comportamento de dormir / descansar dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	50
FIG.17- Tempo de execução do comportamento de coçar-se à direita dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo	

cirúrgico com vigabatrina.....	51
FIG.18- Tempo de execução do comportamento de coçar-se a esquerda nos grupos cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	52
FIG.19- Tempo de execução do comportamento de limpar-se dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	53
FIG.20- Tempo de execução do comportamento de congelar-se dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina.....	54
FIG.21- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina a uma temperatura de 40 ° C.....	55
FIG.22- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina a uma temperatura de 40 ° C.....	56
FIG.23- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com	

vigabatrina a uma temperatura de 46 °C.....	57
FIG.24- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina a uma temperatura de 46 °C.....	58
FIG.25- Tempo de execução do comportamento do coçar-se a direita dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína.....	59
FIG.26- Tempo de execução do comportamento do coçar-se a esquerda dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína	60
FIG.27- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína na temperatura de 40°C.....	61
FIG.28- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína na temperatura de 40°C.....	62

FIG.29- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína na temperatura de 46°C.....	63
FIG.30- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com cido valpróico, carbamazepina e fenitoína na temperatura de 46°C.....	64
FIG.31- Tempo de execução do comportamento de coçar-se a direita dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona.....	65
FIG.32- Tempo de execução do comportamento de coçar-se a esquerda dos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona.....	66
FIG.33- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona na temperatura de 40°C.....	67

FIG.34- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona na temperatura de 40°C.....68

FIG.35- Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona na temperatura de 46°C.....69

FIG.36- Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos grupo cirúrgico com salina em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina e grupo cirúrgico com vigabatrina e naloxona na temperatura de 46°C.....70

RESUMO

O fenômeno de dor é responsável pela maioria das queixas de pacientes. Os mecanismos envolvidos em condições de dor crônica são ainda pouco conhecidos e são objetos de constantes estudos. Nos últimos tempos avanços importantes nessa área tem sido feitos graças ao uso de novos modelos de dor crônica animal, dessa forma contribuindo para melhorar os métodos e abordagens terapêuticas.

Dentre os tipos de dor, a modalidade neuropática apresenta-se com ainda inúmeras incógnitas, e seu alívio parcial tem sido obtido, entre outras, por substâncias de efeito anticonvulsivante.

Com o intuito de contribuir para a compreensão e alívio da dor neuropática humana procuramos estudar em um modelo animal de dor neuropática crônica, descrito por BENNETT e Xie (1988) e modificado por SELTZER et al. (1990), o efeito da vigabatrina, um novo anticonvulsivante de ação gabaérgica e compara-lo com outros anticonvulsivantes clássicos.

Para isso utilizamos 36 ratos Wistar, divididos em 2 grupos experimentais (n=20) e 2 grupos controles (ratos normais (n=8) e ratos ficticiamente operados ou “pseudo-cirúrgico” (n=8)). Tomamos como parâmetro o comportamento espontâneo de coçar-se (“scratching”), sugestivo de dor crônica, e a latência de retirada das patas traseiras direita e esquerda ao estímulo térmico.

Os resultados comportamentais revelaram um aumento crônico significativo ($p < 0.05$) do comportamento de coçar-se e a presença de alodinia revelada pelos testes térmicos nos animais experimentais. A vigabatrina, de forma dose-dependente com doses de 5, 10 e 20 mg/kg foi eficaz em diminuir significativamente ($p < 0.05$) o comportamento de coçar-se e de reverter a condição de alodinia. Esse efeito da vigabatrina não foi revertido, pela naloxona, o que exclui uma participação opióide nele. Por outro lado, o ácido valpróico, como gabaérgico e anticonvulsantes clássicos com ação analgésico em dor neuropática (carbamazepina e a fenitoína) corroboram o efeito analgésico da vigabatrina.

Concluimos então que a vigabatrina pode possivelmente exercer um efeito analgésico em dor neuropática crônica. Estudos anteriores poderão confirmar esses dados.

SUMMARY

Pain is responsible for most of patients complaints. The mechanisms involved in chronic pain are still unknown and they are object of intensive studies. Recently, important steps in this area have been done thanks to the use of new animal models of chronic pain, this way bringing further contribution for therapeutical approaches.

Among pain modalities, the neuropathic pain is not yet well known. Anticonvulsants have been used in its treatment with partial success.

With the aim of contributing for the understanding and alleviation of the human neuropathic pain syndromes we have tried to study the effect of vigabatrin, a new gabaergic anticonvulsant, in an animal model of chronic neuropathic pain, described by Bennet and Xie (1988) and modified by Seltzer (1990).

For this, 36 wistar rats, divided into 2 experimental groups (n=20); and 2 control groups (normal rats (n=8) and sham - operated rats (n=8)) were used. As pain parameters, we have used the spontaneous scratching behaviour, suggestive of chronic pain, and the latency of hindlimbs withdrawal and struggle reaction to nocive thermal stimuli (46°C).

The behavioural results showed a chronic significant ($p<0.05$) increase of the scratching behaviour and the presence of allodynia as shown by the thermal test in the experimental animals. Vigabatrin was effective in diminishing significantly ($p<0.05$) the scratching behaviour in a dose-

dependent way as well as in reverting significantly ($p < 0.05$) the allodynia in those animals. This vigabatrin effect was not, however, reverted by naloxone, excluding this way an opioid participation in it. Moreover, the valproate acid, as a gabaergic, and other classical anticonvulsants with analgesic properties in neuropathic pain (carbamazepine and fenitoin) have corroborated the analgesic effect of vigabatrin.

This work leads to a conclusion that vigabatrin may possibly exert an analgesic effect on chronic neuropathic pain. Further studies are however needed to confirm these preliminary results.

1- INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

A dor envolve sensações físicas e psíquicas, e por ter um envolvimento psíquico torna-se difícil defini-la e tratá-la. A International Association for the Study of Pain (IASP, 1983) definiu dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual presente ou em potencial, que é descrita como uma injúria”. Porém a maioria dos pacientes define dor como uma sensação desagradável que nem sempre está associada a uma injúria tecidual, mas muitas vezes a um problema psíquico, não havendo como diferenciar uma sensação dolorosa com lesão tecidual de uma sensação dolorosa de ordem psíquica (LINPTON, 1991). Por todas essas questões nós nos vemos diante de uma subjetividade grande em relação a sensação dolorosa e isso dificulta grandemente a quantificação da mesma e do efeito adequado das drogas analgésicas.

Um importante conceito para se ter em mente é que, mesmo que o limiar da percepção da dor pareça ser constante interespecie, a real tolerância de um estímulo doloroso pode variar amplamente, dentro até de uma mesma espécie. As espécies animais, humana também, tem limiares de dor similares, mas alguns indivíduos podem tolerar um nível mais elevado de dor que

outros, sem que sejam exibidos sintomas clínicos. A dor envolve então a consciência ou percepção de um estímulo nocivo, que é potencialmente danoso aos tecidos. Tais estímulos podem ser químicos, mecânicos ou térmicos. A dor portanto é uma sensação complexa, pouco conhecida e que está relacionada não só com os aspectos físico-químicos da nocicepção mas também com os componentes psico-sócio-culturais dos indivíduos.

1.2 TEORIAS

Para descrever o fenômeno da dor foram elaboradas várias teorias que achamos importante descrevê-las em nosso trabalho: DESCARTES, em 1644, descreveu a teoria tradicional, pela qual ele acreditava que uma vez que houvesse um estímulo na pele esse partiria para uma área específica no cérebro. MÜLLER propôs a doutrina das energias nervosas específicas, onde os nervos sensitivos são os únicos responsáveis pela transmissão da informação para o cérebro e só a nível cerebral ocorre uma avaliação da qualidade das sensações. ERB, 1884, descreveu a teoria da intensidade, pela qual propôs que se fosse provocado um estímulo sensorial de qualquer natureza com intensidade suficiente esse provocaria um estado doloroso. GOLDSCHIEDER, em 1891, descreveu a teoria de padrões. MAX VON FREY, elaborou a teoria da especificidade, pelo qual existia um receptor específico para cada tipo de estímulo, calor, frio, tato e dor na pele. Muitos anos depois, em 1965, surgiu a teoria do portão mais aceita e discutida nos dias

atuais, proposta por MELZACK e WALL (1965). Segundo essa teoria as fibras de grande diâmetro (A alfa e A beta) inibem a transmissão dos impulsos nociceptivos das fibras de pequeno diâmetro (A delta e C). Essa inibição ocorre quando há uma excitação de neurônios inibitórios situados na substância gelatinosa (lâminas II) que liberam encefalina inibindo pré-sinápticamente as fibras de pequeno diâmetro.

1.3 DOR AGUDA E CRÔNICA

A dor, de acordo com sua intensidade e duração, pode ser classificada em aguda ou crônica. Do ponto de vista da fisiologia da nocicepção sabemos que o estímulo nociceptivo é captado por um receptor periférico, que conduz a medula de onde ele transita por duas vias: uma via de condução rápida, onde o estímulo passa através das fibras mielinizadas (feixe neospino-talâmico), para o tálamo lateral (VPL), com projeção para o córtex sensitivo primário e outra via lenta, composta de fibras não-mielínicas (Fibra C) ou fracamente mielinizadas, polissinápticas, multineuronais e de projeção cortical difusa, que é o feixe paleoespino-talâmico (HASSLER, 1975). A dor aguda tem uma função de alerta, vem em seguida a uma lesão tecidual. É rápida, induz a reações reflexas motoras rápidas que permitem ao indivíduo evitar lesões teciduais graves, normalmente se tem conhecimento de sua etiologia e fisiopatologia, é de fácil diagnóstico, cessa com o desaparecimento das lesões teciduais e apresenta uma terapêutica eficiente. Pode ser causada por estí-

mulos nocivos de natureza mecânica, térmica ou química. A dor aguda apresenta ainda alterações neurovegetativas, como taquicardia, palidez, sudorese, desconforto, agitação psicomotora, ansiedade e hipertensão arterial.

A dor crônica, por sua vez, tem uma duração superior a 6 meses e seus mecanismos não são ainda bem conhecidos, o que dificulta uma terapêutica adequada e eficiente (KUPERS. et al., 1994; GILDENBERG e DEVAUL, 1985). Além disso 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 (STERNBACH, 1974).

Nesse sentido, LEONARD (1981) evidenciou que 35% dos americanos apresenta dor crônica, o que representa cerca de 50 milhões de pessoas limitadas para o trabalho. Relata, ainda, que 18 milhões de americanos apresentam dor lombar e 5 milhões dor cervical e torácica. Cerca de 10 milhões desses pacientes não conseguem trabalhar, o que leva a nação a uma perda anual de 240 milhões de dias de trabalho e a custos extremamente elevados com seguros e vantagens.

1.4 DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA

Do ponto de vista orgânico a dor crônica é causada por processos patológicos envolvendo estruturas somáticas (dor nociceptiva) ou sistema nervo-

so periférico (nervos, gânglios e raízes) e sistema nervoso central (medula, tálamo e córtex) ou ambos. A dor neuropática é, então, consequente a lesão do sistema nervoso e exemplos dessa condição são neuropatias diabética e alcoólica, neuromas, causalgia, dor do membro fantasma, síndrome talâmica, etc. Os pacientes com dores neuropáticas podem apresentar hiperalgesia e/ou alodinia. A hiperalgesia é uma reação aumentada a um estímulo doloroso, enquanto a alodinia é uma reação anormal a um estímulo inócuo. Os pacientes que apresentam esse tipo de dor (neuropática) parecem não responder aos opióides e as intervenções neurocirúrgicas ablasivas tem um efeito transitório (KUPERS. et al., 1994, PORTENOY. et al., 1990, 1992).

1.5 DOR CRÔNICA EXPERIMENTAL

A busca da compreensão dos mecanismos de dor crônica passa pela elaboração de modelos animais. Os modelos até agora desenvolvidos se dividem em nociceptivos e neuropáticos. Dentre os modelos nociceptivos temos os modelos da artrite adjuvante.

Nos modelos animais de dor crônica, detectam-se sinais da mesma através das mudanças de vários comportamentos (ARNER e MEYERSON, 1988a; MORTON e GRIFFTHS, 1985). Pela presença de choramingos, uivos ou gemidos, 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 lambar-se (comportamentos 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 a estresse (SHERRINGTON, 1906, 1910; CHAPMAN et al., 1985; SPRUITT. et al., 1992).

Os modelos de poliartrite adjuvante e sua variante, a monoartrite adjuvante, representam modelos de dor crônica nociceptiva (COLPAERT et al., 1980; DE CASTRO-COSTA et al., 1981). Nesse modelo de dor crônica 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 (COLPAERT et al., 1980), além do aumento significativo do comportamento de coçar-se (“ *scratching* ”) (DE CASTRO-COSTA et al., 1981). Fisiologicamente, DELIAGINA et al., (1975), demonstraram que o comportamento de coçar-se (“ *scratching* ”) em animais normais era um reflexo de origem segmentar medular, com modulação supra espinhal a partir do tronco encefálico. Vários são os fatores que nos fazem acreditar que o coçar-se (“ *scratching* ”) é um sinal de dor crônica (SWEET. 1981). 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 antihistamínicos, excluindo portanto prurido. KUPERS et al., (1992), fizeram análise sobre os comportamentos espontâneos no modelo de dor neuropática, onde comprovaram que o coçar-se apresentou-se aumentado, sendo revertido pela morfina e pela estimulação central.

Os comportamentos de alimentar-se, beber, dormir, lambe-se, coçar-se e comportamentos sexuais são dados que dão condições para análise das funções normais do organismo animal. Mudanças significativas nesses comportamentos podem ser produzidas em animais que apresentam dor severa e persistente (CHAPMAN et al., 1985).

No que diz respeito aos modelos neuropáticos, vários tipos têm sido testados. Dentre esses foi descrito o modelo do neuroma, estudado por WALL et al (1979), e mais recentemente por BENNET e XIE (1988) no qual é realizado nos animais uma constrição do nervo ciático e de modo a desenvolver mononeuropatia periférica compressiva com o aparecimento de alodinia, hiperalgisia e disestesia (ATTAL et al., 1990; JAZAT e GUILBAUD, 1991; KUPERS et al., 1992).

Também nesses modelos 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 (KUPERS et al., 1992).

1.6 ANTICONVULSIVANTES COM PROPRIEDADES ANALGÉSICAS

Os tratamentos para dor neuropática crônica têm sido variados, porém ainda parcialmente eficazes (WITHRINGTOW et al., 1984; PORTENOY et al., 1986; GLYNN, 1989). DAVIES (1991), em um estudo envolvendo tratamento

para dor neuropática crônica, relatou o uso de antidepressivos e anticonvulsivantes, cujos mecanismos de ação ainda não são bem esclarecidos. No entanto, apesar desse desconhecimento os anticonvulsivantes têm sido insistentemente testados e têm-se mostrado como uma das possíveis alternativas terapêuticas para dor neuropática.

Os anticonvulsivantes são drogas capazes de reverter ou evitar as crises convulsivas. A fisiopatologia da epilepsia tem sido largamente estudada, porém com resultados inconclusivos. Muitos modelos foram estudados para explicar a sua gênese e o mecanismo das crises epiléticas. Acredita-se que os mecanismos celulares envolvidos na epileptogênese estejam relacionados com alterações na membrana neuronal que tem como consequência a instabilidade do potencial de repouso da membrana, isso provavelmente ocorrendo por uma deficiência na condutância do potássio, algum defeito nos canais de cálcio voltagem-sensível ou uma deficiência nas ATPases da membrana ligada ao transporte iônico. Pode haver, ainda, defeito no sistema gabaérgico inibitório ou na sensibilidade ou organização dos receptores envolvidos na neurotransmissão excitatória. As drogas anticonvulsivantes agem diminuindo a capacidade cerebral de responder a estímulos provocadores da crise. No que diz respeito a dor neuropática crônica sabe-se que existe atividade elétrica anormal, epileptiforme, em fibras nervosas e neurônios. Em função disso tem sido justificado o uso de anticonvulsivantes nessa condição.

Entre as drogas mais utilizadas nos processos convulsivos estão a feni-

toína (do grupo das hidantoínas), o fenobarbital (do grupo dos barbitúricos), a carbamazepina (do grupo do iminostilbenos), o diazepam, (do grupo dos benzodiazepinos), entre outros. Além desse efeito anticonvulsivante, tais drogas têm, também, sido indicadas no tratamento de dor neuropática, por conter possíveis mecanismos fisiopatogênicos semelhantes aos da epilepsia. Sabemos ainda que algumas dessas drogas envolvem o sistema GABA, que se sabe participar da antinocicepção.

Nos últimos anos as pesquisas se têm direcionado no sentido de estudar mecanismo de ação e efeitos terapêuticos dessas drogas em condições neuropáticas. Nesse sentido, tem sido evidenciado o efeito analgésico da difenil-hidantoína e carbamazepina na neuralgia do trigêmeo, neuralgia do glosso-faríngeo e do nervo occipital (BERGOUIGNAM, 1942; BLOM, 1962; LIT-BUN, 1972; THOMPSON, 1980), e da carbamazepina na neuropatia diabética (RULL et al., 1969). Mais recentemente MOURA, (1995), obteve resultados sugestivos de efeito analgésico da carbamazepina em mononeuropatia ciática compressiva experimental.

Com o advento de novos anticonvulsivantes, cresceu o interesse em testar possíveis efeitos analgésicos dos mesmos, em dores neuropáticas. Dentre esses, a vigabatrina, por ser uma droga gabaérgica, apresenta-se como um importante candidato, em vista de não existir dados na literatura internacional sobre esse hipotético efeito analgésico da vigabatrina em dor neuropática, que nos propomos testar .

1.7 DADOS ELEMENTARES SOBRE VIGABATRINA

A vigabatrina (Gama-Vinil-GABA) foi sintetizado em 1974 (LEWIS, 1989) e teve suas primeiras provas clínicas em 1979. A vigabatrina é um análogo do GABA (ácido gama-aminobutírico) e tem seu mecanismo de ação ligado ao aumento dos níveis desse neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC), ocorrendo isso por ser a vigabatrina um inibidor seletivo da enzima GABA-aminotransferase que é responsável pela destruição do GABA no sistema nervoso central (LEPPIK e WOLFF. et al., 1993).

A vigabatrina vem sendo utilizada desde a sua descoberta no tratamento de epilepsias parciais refratárias com resultados satisfatórios (MUMFORD, 1988) em alguns países. 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.

A maioria dos inibidores da GABA-aminotransferase causam no entanto hipotermia, sedação, diminuição da atividade locomotora e moderada antinocicepção em ratos e camundongos, o que raramente ocorre com a vigabatrina (PALFREYMAN et al., 1981).

Estudos têm demonstrado que o sistema gabaérgico está envolvido na analgesia e que aumento nos níveis do GABA podem produzir analgesia que não é revertida pela naloxona (DEFEUDIS, 1986; GERMANY et. al., 1989).

Outras drogas gabaérgicas consubstanciam a participação antinociceptiva do sistema GABA na analgesia: o baclofeno (Beta-p-cloro-fenil-GABA) vem sendo utilizado na neuralgia do Trigêmeo (FROMM et. al., 1980), dor facial atípica (MARTINS e FERRO, 1989), neuropatia diabética (ANGHINAH et. al., 1994), dor central de origem medular (HERMAN et. al., 1992) e na dor neuropática crônica experimental (SANTOS, 1995).

O ácido valpróico, por sua vez, tem sua eficácia relatada como anti-convulsivamente e como analgésico. Essa droga aumenta os níveis de GABA no cérebro por possivelmente inibir a GABA-aminotransferase e com isso causar analgesia nos pacientes portadores de enxaquecas.

A inexistência na literatura de relato sobre a ação da vigabatrina (Gama-vinil-GABA) na dor neuropática crônica, nos levou a verificá-la utilizando um modelo animal de dor neuropática crônica experimental descrita por BENNETT e XIE (1988) e modificado por SELTZER. et al., (1990).

2-OBJETIVOS

Desse modo, o nosso estudo objetivou:

1. Definir o efeito analgésico da vigabatrina na dor neuropática crônica experimental, utilizando o modelo animal de dor crônica experimental descrito por BENNETT. et al., (1988) e modificado por SELTZER. et al., (1990).
2. Fazer um estudo comparativo do efeito analgésico de outras drogas anticonvulsivantes (carbamazepina e fenitoína) clássicos e ácido valpróico com a vigabatrina.
3. Distinguir o envolvimento opióide no efeito analgésico da vigabatrina.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 42 ratos wistar, sendo desses 16 fêmeas e 26 machos, pesando entre 180g e 300g com idade, de 7 meses no início dos procedimentos experimentais. Os animais foram fornecidos pelo biotério central da Universidade Federal do Ceará. Esses animais foram divididos em 4 grupos. Sendo 2 grupos controles e 2 grupos experimentais. Os ratos eram mantidos em gaiolas contendo 4 ou 5 animais e estas estiveram no biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará durante todo o período de execução desse trabalho.

3.1 Grupo Controle I

O primeiro grupo estudado foi o grupo controle I (GCI), o qual era composto de 8 ratos machos que pesavam na primeira semana de observação entre 200g e 250g. Os ratos foram divididos em dois grupos de 4 animais por gaiola e lhes era fornecido água e comida a vontade. As gaiolas continham no solo cerca de 5mm de raspa de madeira. Esses animais foram observados durante 12 semanas. A cada semana um a um eram colocados em um observatório medindo 100cm x 50cm x 50cm, feito em madeira e com uma frente em vidro para que o observador pudesse ver todos os movimen-

tos desses animais. O observatório continha no solo aproximadamente 5mm de raspa de madeira, uma pequena quantidade de ração espalhada e uma fonte de luz em um dos cantos (lâmpada de 40w).

Os animais ao serem colocados no ambiente de observação eram deixados durante 5 minutos para que estes pudessem se adaptar ao novo ambiente. Só então dava-se início ao período de observação que durava 30 minutos. Esse procedimento se repetiu nos primeiros quatro dias e depois a cada 7 dias durante 12 semanas. Vale lembrar que as observações se realizavam em uma sala silenciosa e no período de 8 as 15 horas.

As mudanças de comportamentos eram registradas em um computador IBM-PC, através de um programa em que cada comportamento correspondia a uma letra específica no teclado. Ao fim de cada 30 minutos o computador nos dava o tempo em que o animal passou realizando cada comportamento. Os dados obtidos eram anotados para uma 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*”), limpar-se (*grooming*), e congelar-se (*freezing*). O comportamento de coçar-se (“*scratching*”) foi observado levando-se em consideração o coçar-se a direita e o coçar-se a esquerda.

Esse grupo foi também submetido a testes térmicos (imersão da pata) na 12ª semana de observação, os quais consistiam em mergulhar as patas

esquerda posterior e 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 seguro pelo experimentador, o que o continha pela região cervical e cauda de modo que os membros e a cabeça ficassem livres facilitando assim a retirada das patas quando o rato desejasse. Acredita-se também que com isso diminuiríamos o estresse a que esse animal estava sendo submetido. Uma vez mergulhada a pata, uma de cada vez, 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, retirávamos 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 posteriores análises. Com esse teste detectamos a presença ou não de hiperalgesia e/ou alodinia, que são duas importantes condições nas dores neuropáticas crônicas.

3.2 Grupo Controle II

O segundo grupo, denominado grupo controle II (GCII) ou grupo pseudo-cirúrgico(GPC), foi constituído de 8 ratos machos que apresentaram peso entre 180g e 250g no dia do procedimento cirúrgico e estavam submetidos as mesmas condições ambientais que o grupo controle I.

Esses ratos foram anestesiados com Hypnorm (fluanisonum 10mg + fetanylum 0,2mg/ml), numa dose de 1mg/kgPV por via intramuscular. Uma vez esses ratos anestesiados, era então dado início ao ato cirúrgico.

Os ratos foram colocados em cima de uma mesa com o decúbito dorsal e suas patas presas por um esparadrapo. Nas duas patas posteriores foi realizado 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 oferecido água e comida à vontade. As observações foram realizadas nos quatro primeiros dias e da segunda a décima-segunda semana após a cirurgia. As observações se procediam no mesmo observatório, nas mesmas condições das observações do grupo controle I e seguindo as mesmas regras. Os testes térmicos desse grupo também foram realizados seguindo o mesmo protocolo dos animais do grupo controle I.

3.3- GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os grupos experimentais I e II foram constituídos de 13 animais cada um, sendo que o grupo experimental I (GEI) continha 8 fêmeas e 5 machos e o grupo experimental (GEII) compunha-se de 8 fêmeas e 5 machos. Esses animais pesavam no dia da cirurgia entre 200g e 280g e apresentavam uma idade de 9 meses.

Os animais foram pesados e anestesiados com Hypnorm (fluanisonum 10mg + fetanylum 0,2mg/ml), com uma dose anestésica de 1mg/kgPV 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 femural, ficando os dois músculos afastados por meio de dois afastadores, tornando possível a 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 compressão 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. Denominamos 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 estas estavam forradas com raspas de madeira que cobriam em torno de 5mm o solo e eram-lhes oferecidos água e comida em abundância. Nestes dois grupos os animais ficaram alojados em número de 5 e 6 em cada gaiola.

Os ratos foram observados nos quatro primeiros dias e da segunda a décima segunda semana após a cirurgia. Essa observação acontecia colocando-se os ratos individualmente no observatório com as mesmas características descritas no início deste trabalho, esses eram deixados durante 5 minutos, período esse destinado para adaptação do animal ao ambiente e só então começava-se a observação que duraria 30 minutos. Os diferentes comportamentos eram registrados no mesmo computador IBM-PC, e com o

mesmo programa que já foi mencionado.

Durante as 12 semanas de observações procuramos detectar as mudanças comportamentais, principalmente o comportamento de coçar-se (“scratching ”), tendo em vista ser esse um sinal sugestivo de dor crônica como descrito na literatura. O coçar-se (“ *scratching* ”) era ainda considerado nos lados direito e esquerdo, pois levávamos em consideração que apenas a pata direita tinha o nervo ciático comprimido.

Os testes térmicos desses grupos de animais foram realizados na 12ª semana obedecendo o mesmo protocolo executado nos animais dos grupos controles I e II, quando a cronicidade da síndrome já se consubstanciava.

Nos grupos experimentais cirúrgicos nós utilizamos solução salina no volume de 1ml/100gPV dois dias antes de todos os testes farmacológicos em todos os animais.

3.4. Testes Farmacológicos

Esses testes tinham como maior objetivo o de determinar e estudar a ação analgésica da vigabatrina na dor neuropática crônica. Foram testados ainda o ácido valpróico, a fenitoína e a carbamazepina drogas anticonvulsivantes usadas comumente na clínica e descrita experimentalmente como eficazes no combate e alívio da dor neuropática crônica.

3.4.1 Vigabatrina

A vigabatrina 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 é um inibidor da enzima GABA-aminotransferase. A vigabatrina aqui utilizada tem como nome comercial Sabril e é fabricada pelo laboratório Marion Merrell Dow na França e emba-lado e comercializado pela Merrell Lepetit Farmacêutica Indústria LTDA. A vigabatrina foi testada em um grupo com 10 animais que apresentavam mo-noneuropatia ciática nas doses de 1mg/kgPV, 5mg/kgPV, 10mg/kgPV e 20mg/kgPV e em uma diluição de 1ml/100g de peso em água destilada. Para esse teste foi determinado o seguinte protocolo:

- I. Os animais, em número de 10, pesavam entre 250g e 350g no dia do primeiro teste com a vigabatrina.
- II. A primeira dose a ser administrada foi de 1mg/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 com as mesmas características já citadas no início dessa parte do trabalho e a observação se procedia durante os 30 minutos subsequentes. As mudanças comportamentais eram registradas no mesmo computador (IBM-PC) das observações anteriormente realizadas.

- IV. O teste térmico era feito, 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. O tempo de retirada das patas da água era registrado em um cronômetro, sendo que o tempo máximo de permanência era de 15 segundos (cut-off), esse tempo foi pré-determinado, com o objetivo de evitar lesões nas patas causados pelas temperaturas elevadas da água, o que prejudicaria bastante a continuação do experimento. As temperaturas de 40°C e 46°C foram selecionadas levando em consideração que 40°C não é uma temperatura nociva e avalia-se com ela a presença ou ausência de alodinia, e 46°C é o limiar nociceptivo em ratos e humanos e podemos, com essa temperatura, avaliar a presença ou não de hiperalgesia nesses animais.
- V. Os ratos eram recolocados nas gaiolas, reconduzidos ao biotério do Departamento de Farmacologia e Fisiologia da Universidade Federal do Ceará, onde ficavam em condições laboratoriais com água e comida a vontade e em repouso farmacológico durante 72 horas. Entende-se aqui por ficar em repouso o fato de, durante esse período, nenhuma droga ter sido administrada nesses animais.
- VI. Após 72 horas os animais eram trazidos para o laboratório de neurofisiologia e o protocolo se repetia, subsequentemente, com

doses de vigabatrina de 5mg/kg/PV, 10mg/kg/PV e com 20mg/kg/PV.

3.4.2 Ácido valpróico

O ácido valpróico utilizado nesse experimento foi produzido pelo ABBOTT Laboratórios do Brasil LTDA e leva o nome comercial de Depakene.

O trabalho realizado com ácido valpróico consiste em um experimento onde se seguiu as regras descritas no protocolo abaixo:

- I. Utilizou-se 10 ratos que apresentavam mononeuropatia ciática e pesavam no dia do experimento entre 250g e 350g.
- II. A esses animais foi administradas via oral 15mg/kg/PV de ácido valpróico apresentando uma diluição de 1 ml/100g de peso em água destilada.
- III. A observações se iniciavam 90 minutos após a administração da droga e perduravam pelos 30 minutos subsequentes. Os comportamentos analisados foram os mesmos descritos nos grupos anteriores e registrados no mesmo computador.
- IV. Os testes térmicos desse experimento aconteceram 120 minutos após o medicamento ser ministrada. As regras para este teste fo-

ram as mesmas dos testes térmicos que aconteceram anteriormente nos outros grupos experimentais.

- V. Os ratos foram colocados novamente nas gaiolas e levados ao biotério do departamento onde tiveram acesso a água e comida à vontade.

3.4.3 Carbamazepina

A carbamazepina que foi usada nesse experimento é comercialmente conhecida como Tegretol e foi fabricada pela Biogalênica Química e Farmacêutica LTDA, indústria Brasileira, através do processo original da CIBA-GEIGY S/A-Basiléia-Suíça.

Esse experimento foi realizado obedecendo as normas protocolares que serão descritas abaixo:

- I. Os animais que apresentavam mononeuropatia ciática foram encaminhados ao laboratório e pesados (peso entre 250g e 350g). Esse grupo era composto de 10 ratos .
- II. A esses animais foram administrados 10mg/kg/PV de carbamazepina por via oral diluída em 1ml para cada 100g de peso.
- III. As observações desse grupo aconteceu 15 minutos após a droga ser ministrada e seguiram as mesmas regras de observação feitas nos

grupos anteriores.

- IV. Os testes térmicos executados se procederam 45 minutos depois da ingestão da droga e de forma idêntica aos grupos já descritos.
- V. Os ratos foram então colocados nas gaiolas e levados de volta ao biotério.

3.4.4 Fenitoína

A fenitoína utilizada neste experimento foi fabricada pelo laboratório Silva Araújo Roussel S.A levando o nome comercial de Hidantal. Foi diluída para administração em água destilada, sendo em uma diluição de 1ml/100g de peso. A dose ministrada aos animais foi de 5mg/kg PV. Essa é uma dose já estudada e baseada em trabalhos onde essa droga foi utilizada em testes para dor neuropática crônica.

Para este teste utilizamos as normas protocolares seguintes:

- I. Os animais do grupo experimental (em número de 10) foram pesados (250g a 350g), no dia do teste farmacológico e a esses ministrado uma dose de 5mg/kg PV por via oral;
- II. As observações comportamentais eram realizadas 60 minutos após a ingestão da droga e tiveram as mesmas regras das observações

anteriores seguidas;

- III. Os testes térmicos foram feitos 90 minutos depois da administração da droga;
- IV. Após o término do experimento os animais foram colocados em suas gaiolas e levados ao biotério.

3.4.5 Naloxona

A naloxona é um antagonista dos receptores opióides e foi utilizado neste trabalho objetivando comprovar se no efeito analgésico da vigabatrina, os opióides estariam envolvidos.

Para este teste utilizamos as normas protocolares seguintes:

- I. Os animais foram pesados (em número de 10) e estavam com o peso em torno de 250g a 350g;
- II. A esses animais foi administrada vigabatrina em doses de 20mg/kgPV e 75 minutos após 2,5mg/kgPV de naloxona por via intraperitonal;
- III. As observações comportamentais foram realizadas 90 minutos após ter sido feito o uso da vigabatrina e tiveram as regras das outras observações anteriores obedecidas;

IV. Os testes térmicos foram realizados 90 minutos após a administração da vigabatrina e seguiram rigorosamente as normas dos testes já realizados;

V. Ao término os ratos reconduzidos as gaiolas e essas ao biotério.

3.4.6 Ética

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

3.4.7 Estatística

Para análise estatística dos dados utilizamos um programa de computador (sigma stat) onde foram empregados vários testes estatísticos. Os dados foram considerados estatisticamente diferentes quando a possibilidade de ocorrência da hipótese nula foi igual ou inferior a 5% ($p < 0,05$).

Em todos os grupos foram feitos o teste da normalidade, para saber se

os mesmos provieram de uma população que apresentava uma distribuição normal. Quando ocorreu isso, empregou-se a ANOVA. Para análise dos contrastes empregou-se o teste de DUNN ou de BONFERRONI. Quando os dados provieram de uma população que não apresentava distribuição normal, empregou-se o teste de Student - Newman - Keuls.

Nos grupos experimentais e nos grupos tratados que não passaram pelo teste da normalidade foi utilizado o teste de Kruskal Wallis e o teste de Student - Newman - Keuls ou teste de Dunn's para comparação entre os grupos. O teste de Bonferroni's foi realizado em alguns dos grupos com esse mesmo objetivo.

4 – RESULTADOS

4.1. Análises Comportamentais

Os resultados mostraram por análise de variância, a mudança significativa dos comportamentos ($p < 0,05$) nos grupos estudados. Isso envolveu os comportamentos de alimentar-se, empinar-se, exploração, dormir / descansar, coçar-se à direita, coçar-se a esquerda (Fig. 01, 02, 03, 04, 05, 06).

Vinte e seis (26) animais foram submetidas a constrição do nervo ciático dos quais somente 20 animais desenvolveram mononeuropatia ciática, perfazendo assim uma incidência da síndrome de 76,92%, e esses animais portadores da síndrome foram objetos dos diferentes experimentos.

O grupo experimental apresentou mudanças comportamentais principalmente a partir da 4ª semana de observação em que o comportamento de coçar-se (“*scratching*”) a direita e a esquerda apresentava-se significativamente ($p < 0.05$) aumentado (Tab.03 e 04). Nesse mesmo período esses animais apresentavam alodinia (Tab.16 e 17).

Os comportamentos de alimentar-se e empinar-se apresentaram significativamente ($p < 0.05$) diminuídos no grupo cirúrgico (Fig. 01 e 02).

O comportamento de dormir/descançar e o comportamento de explo-

ração (cheirar, andar, correr ("sniffing ")), apresentaram-se sem alterações nos grupos normal e pseudo cirúrgico e um aumento significativo ($p < 0.05$) do comportamento dormir / descansar no grupo cirúrgico (fig. 04) e uma definição significativa ($p < 0.05$) no grupo cirúrgico no comportamento de exploração (fig. 03).

Os comportamentos de limpar-se ("grooming ") e o congelar-se ("freezing ") não apresentavam alteração significativa (Fig. 07 e 08).

O comportamento de coçar-se, observado a direita (pata lesionada) e a esquerda (pata ficticiamente operada) apresentou um aumento significativo ($p < 0.05$) nos dois lados nos grupos cirúrgicos (Fig. 05, 06) em comparação com os grupos controles. Existe um aumento predominante do coçar-se ("scratching ") na pata direita (Tab. 4 e 5).

Nos grupos estudados analisamos a presença ou ausência de alodinia e hiperalgesia através dos testes térmicos realizados com temperaturas de 40°C e 46°C.

Os animais do grupo cirúrgico experimental apresentaram uma diminuição significativa ($p < 0.05$) na resposta ao estímulo de uma temperatura de 40°C em ambas as patas direita e esquerda, em comparação com o grupo normal e pseudo cirúrgico, sugerindo a presença de alodínia. (Fig. 09, 10).

Na temperatura de 46°C as respostas das patas direita e esquerda e dos grupos controles são semelhante, o grupo cirúrgico experimental apre-

sentou uma diminuição no tempo de latência na pata direita, porém, sem significado estatístico (Fig.11, 12), excluindo a presença de hiperalgesia.

4.2. Análise Farmacológica

4.2.1 Vigabatrina

A vigabatrina (GAMA - Vinil - GABA) testada no grupo cirúrgico nas doses de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg reduziu de maneira significativa o comportamento de alimentar-se somente nas doses de 5 mg/kg e 20 mg/kg (Fig.13). Os comportamentos de empinhar-se (“rearing”) e limpar-se (“grooming”) não apresentaram mudança estatisticamente significativa (Fig.14 e 19). Os comportamentos exploratórios tiveram um aumento significativo na dose de 20 mg/kg (Fig.15). O dormir/descansar encontrou-se alterada nas doses de 5 mg/kg e 10mg/kg (Fig.16). O comportamento de congelar-se (“freezing”) apresentou duas alterações significativas nas doses de 1 mg/kg e 10 mg/kg onde encontramos um aumento acentuado desse comportamento (Fig. 20).

O comportamento de coçar-se a direita foi diminuída de forma significativa ($p < 0,05$) respectivamente nas doses de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (Fig.17), e de forma dose-dependente com as 3 últimas doses. Esse efeito foi igualmente reproduzido na pata esquerda (Fig. 18) com todas as doses.

Em relação aos testes térmicos realizado no grupo cirúrgico com o uso de vigabatrina observamos que a pata direita ao ser mergulhada na água a 40°C aumentou sua latência significativamente nas doses de 10 mg/kg e 20 mg/kg (Fig. 21), revertendo a alodinia detectada. O mesmo aconteceu com a pata esquerda (Fig. 22).

Na temperatura de 46° C a latência de retirada da pata direita aumentou significativamente ($p < 0,05$) nas doses de 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (Fig. 23), o que sugere um efeito analgésico e dose dependente. Resultados semelhantes foram observados com a pata esquerda (Fig. 24).

4.2.2 Ácido valpróico

O ácido valpróico reduziu de maneira significativa ($p < 0,05$) o comportamento de coçar-se a direita e a esquerda na dose de 15 mg/kg (Fig. 25 e 26).

Em relação aos testes térmicos o ácido valpróico aumentou de maneira significativa ($p < 0,05$) a latência da pata direita nas temperaturas de 40°C e 46°C (Fig. 27 e 29) sugerindo abolição da alodinia e a produção analgesia. Na pata esquerda a 40° C não teve mudança significativa (Fig. 28) enquanto que apresentou um aumento significante ($p < 0,05$) quando essa temperatura era de 46° C (Fig. 30).

4.2.3 Carbamazepina

A carbamazepina reduziu de maneira estatisticamente significativa ($p < 0.05$) o comportamento de coçar-se na pata direita e na pata esquerda com dose de 10mg/kg (Fig. 25 e 26).

Os testes térmicos realizados no grupo cirúrgico na presença de carbamazepina aumentou significativamente ($p < 0.05$) a latência das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C (Fig. 27, 28, 29, 30).

4.2.4 Fenitoína

A fenitoína administrada por via oral, (dose de 5 mg/kg) reduziu o comportamento de coçar-se (“scratching”) nas patas direita e esquerda. (Fig. 25 e 26).

Quando realizarmos os testes térmicos verificamos um aumento da latência das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40° C e 46° C. (Fig. 27, 28, 29, 30).

4.2.5 Vigabatrina + naloxona

Nos animais do grupo cirúrgico foi administrado 20 mg/kg de vigabatrina e 2,5 mg/kgpv de naloxona 75 minutos após a administração da viga-

batrina e observamos que a naloxona não consegue reverter a ação analgésica da vigabatrina, isto é, a naloxona, não induz o aumento do comportamento de coçar-se (“*scratching*”) nas patas direita e esquerda (Fig. 31 e 32).

Em relação aos testes térmicos não ocorreram mudanças significativas na latência das patas direita e esquerda nas temperaturas de 40°C e 46°C (Fig. 33, 34, 35 e 36).

COMPORTAMENTO: ALIMENTAR-SE

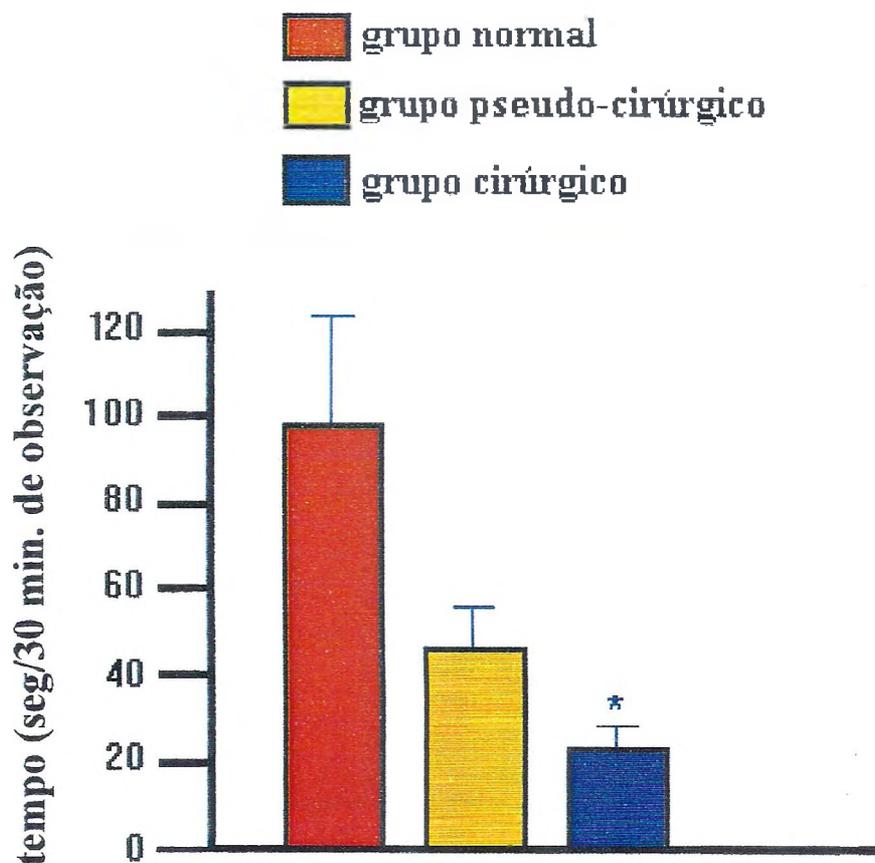


Figura 01 - Tempo de execução do comportamento de alimentar-se nos grupo normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: EMPINAR-SE

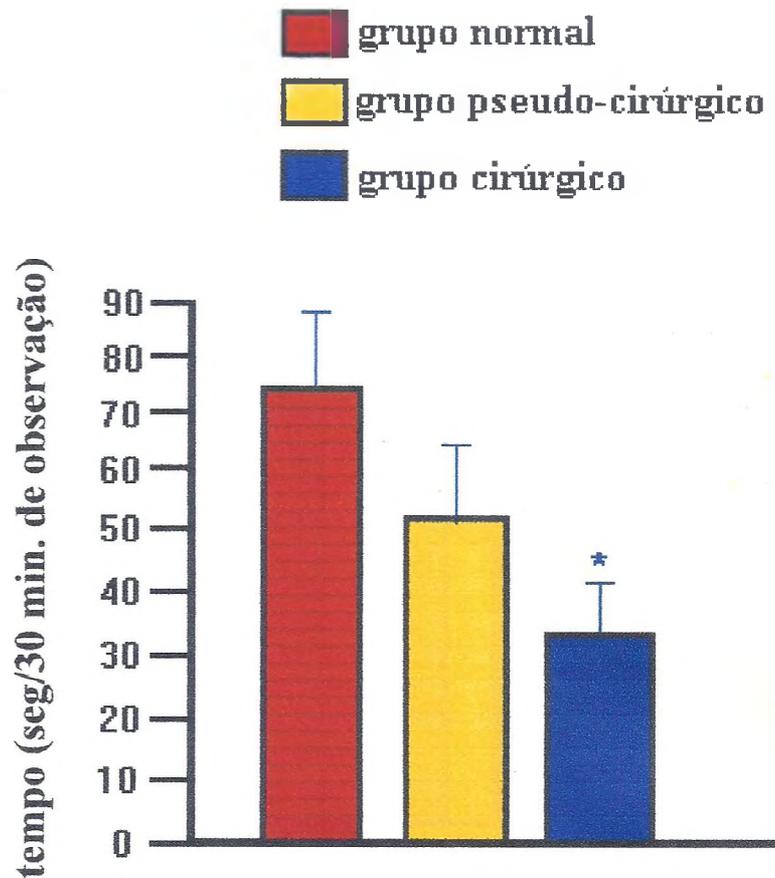


Figura 02 - Tempo de execução do comportamento de empinar-se (“rearing”), nos grupos normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: EXPLORATÓRIO

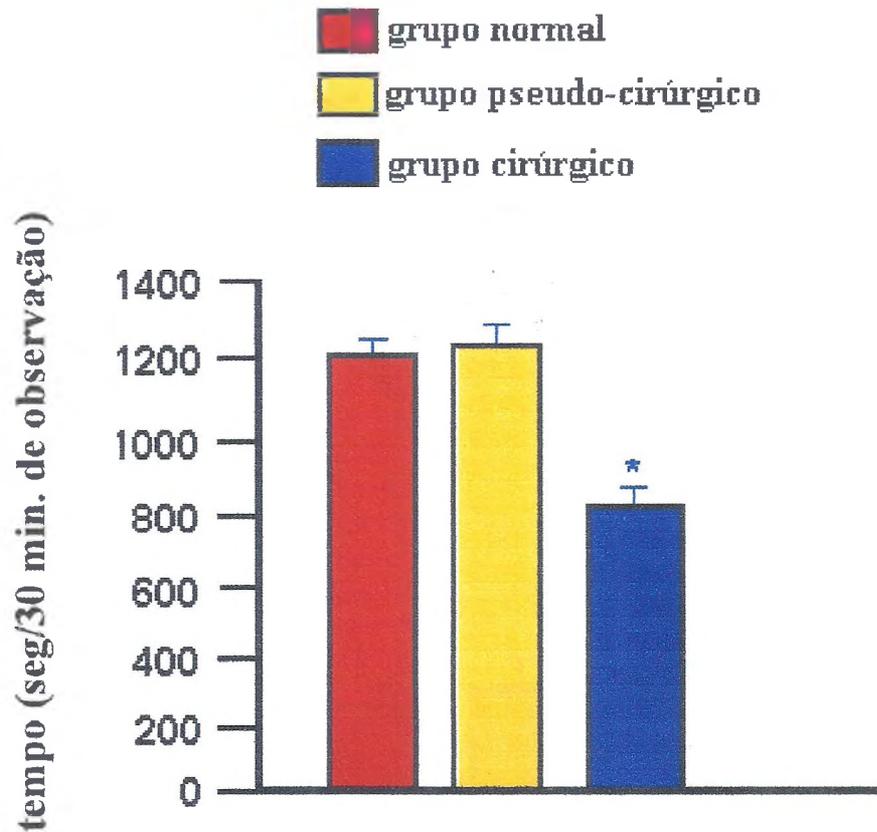


Figura 03 - Tempo de execução do comportamento exploratório (andar, cheirar, correr (“sniffing”)), nos normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

* 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

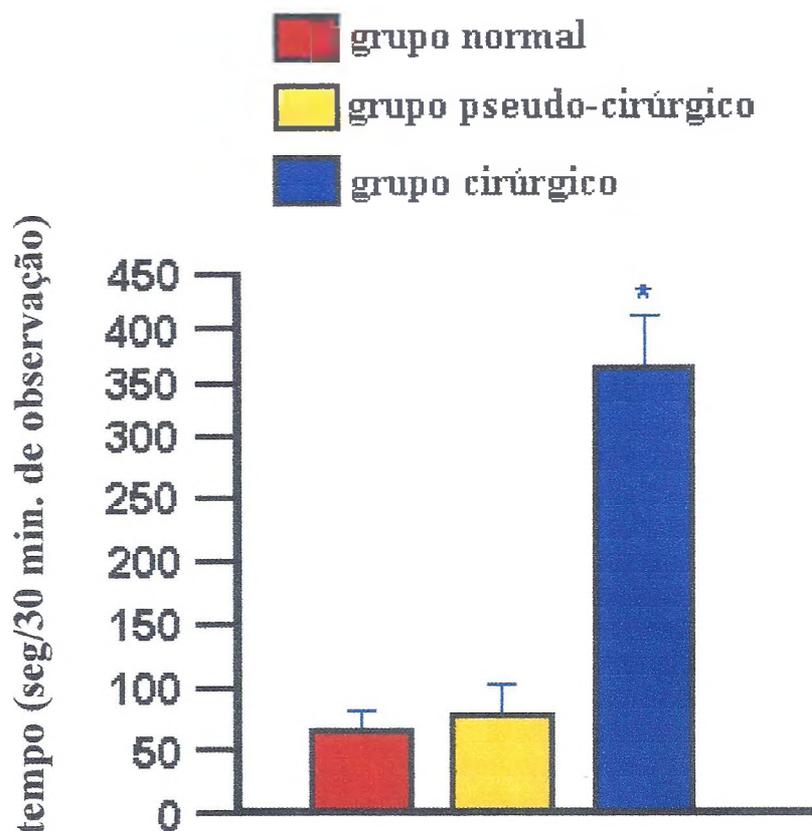


Figura 04 - Tempo de execução do comportamento de dormir / descansar (rest/sleep) nos grupo normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

* Representa a significância estatística entre os grupos, teste de Dunn's $P < 0,05$), em relação aos valores no grupo controle.

COMPORTAMENTO: COÇAR-SE A DIREITA

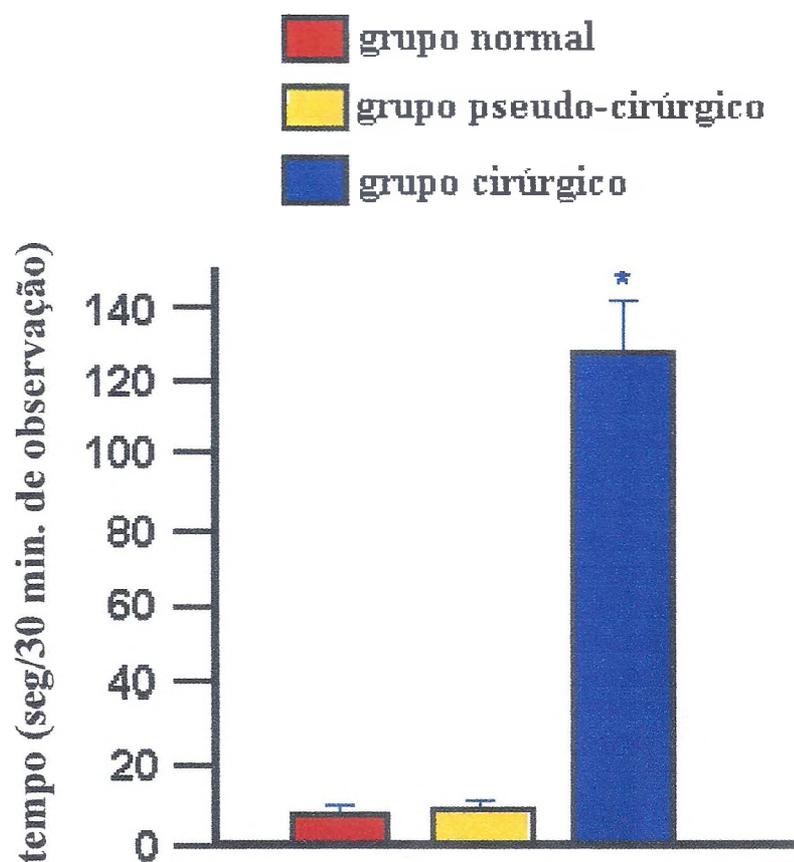


Figura 05 - Tempo de execução do comportamento de coçar-se na pata direita (“scratching D”) nos grupo normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média..

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

COMPORTAMENTO: COÇAR-SE A ESQUERDA

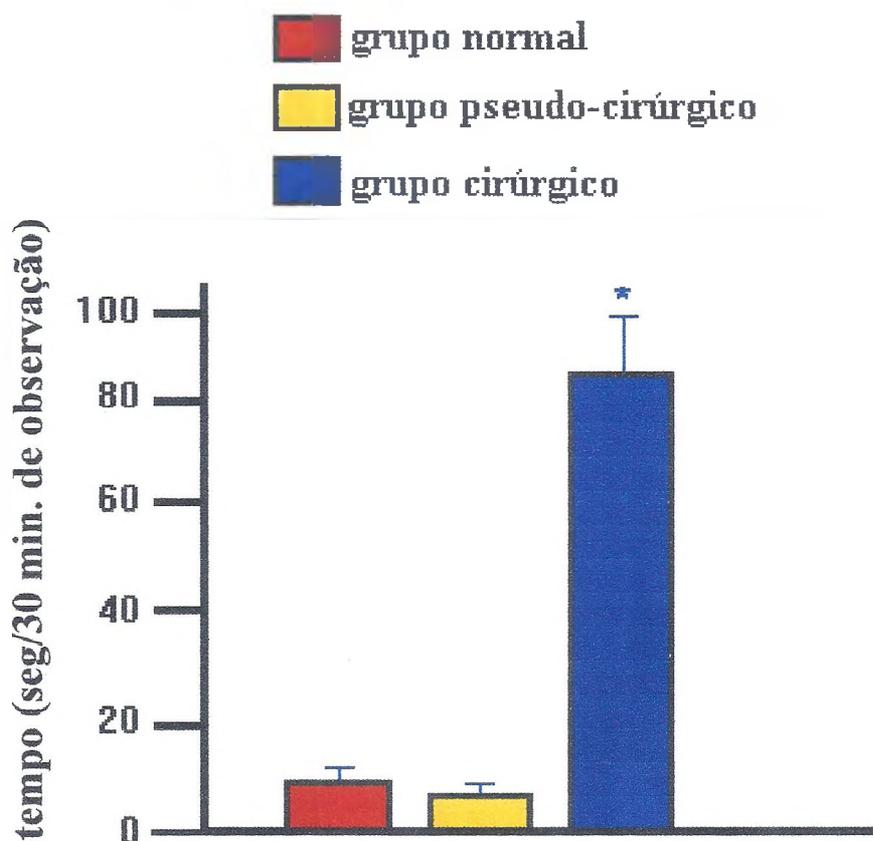


Figura 06 - Tempo de execução do comportamento de coçar-se com a pata esquerda (“scratching E”) nos grupo normal (n = 8), pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: LIMPAR-SE

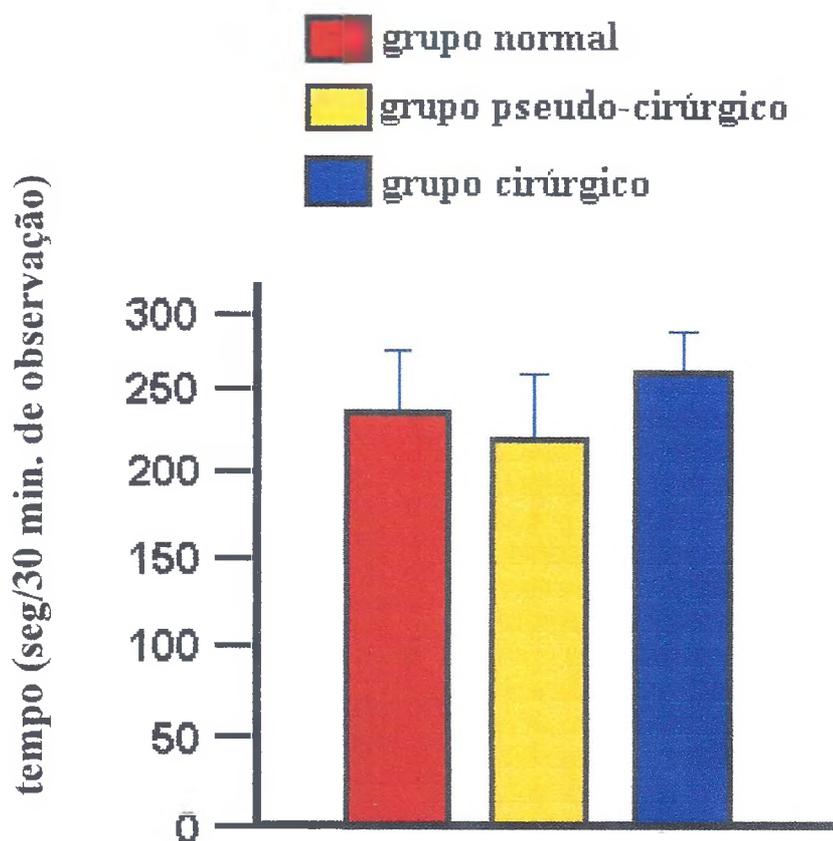


Figura 07 - Tempo de execução do comportamento de limpar-se (“grooming”) nos grupo normal (n = 8), grupo pseudo-cirúrgico (n = 8) e grupo cirúrgico (n = 10) na 12ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

COMPORTAMENTO: CONGELAR-SE

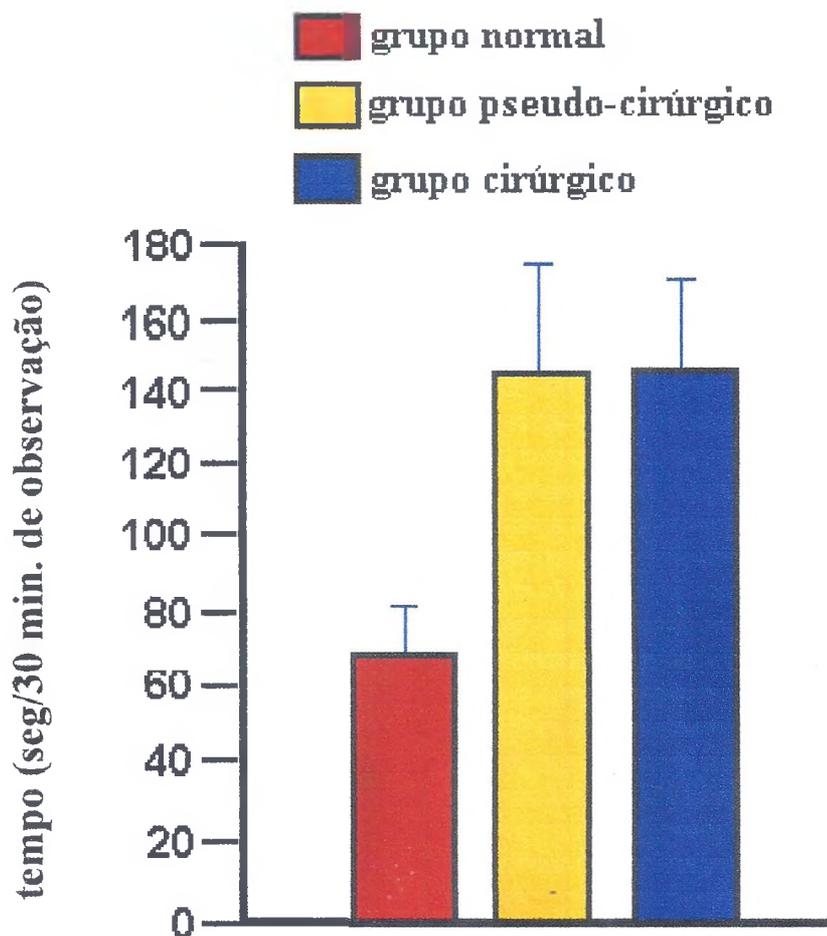


Figura 08 - Tempo de execução do comportamento de congelar-se (“Freezing”) nos grupo normal (n=8), grupo pseudo-cirúrgico (n=8) e grupo cirúrgico (n=10) na 12^a semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

LATÊNCIA: PATA DIREITA (40°C)

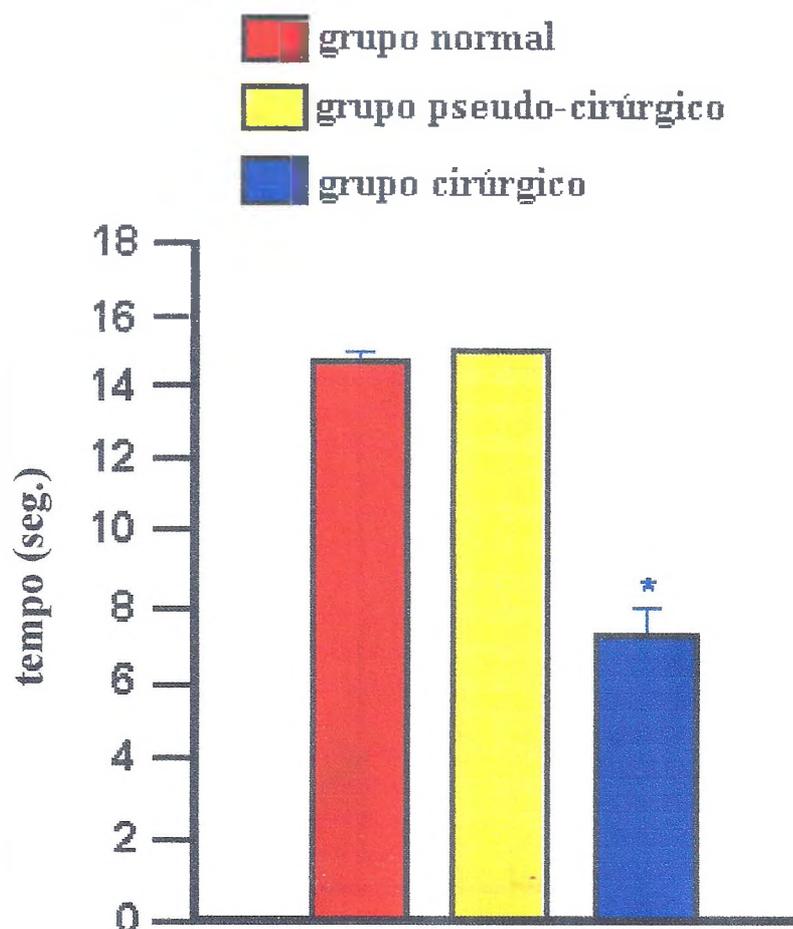


Figura 09 - Teste térmico (tempo de latência de retirada da pata direita) nos ratos do grupo controle I (grupo normal, n = 8), grupo controle II (grupo pseudo-cirúrgico, n = 8) e grupo experimental (grupo cirúrgico, n = 10) na 12ª semana de observação a 40°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA ESQUERDA (40°C)

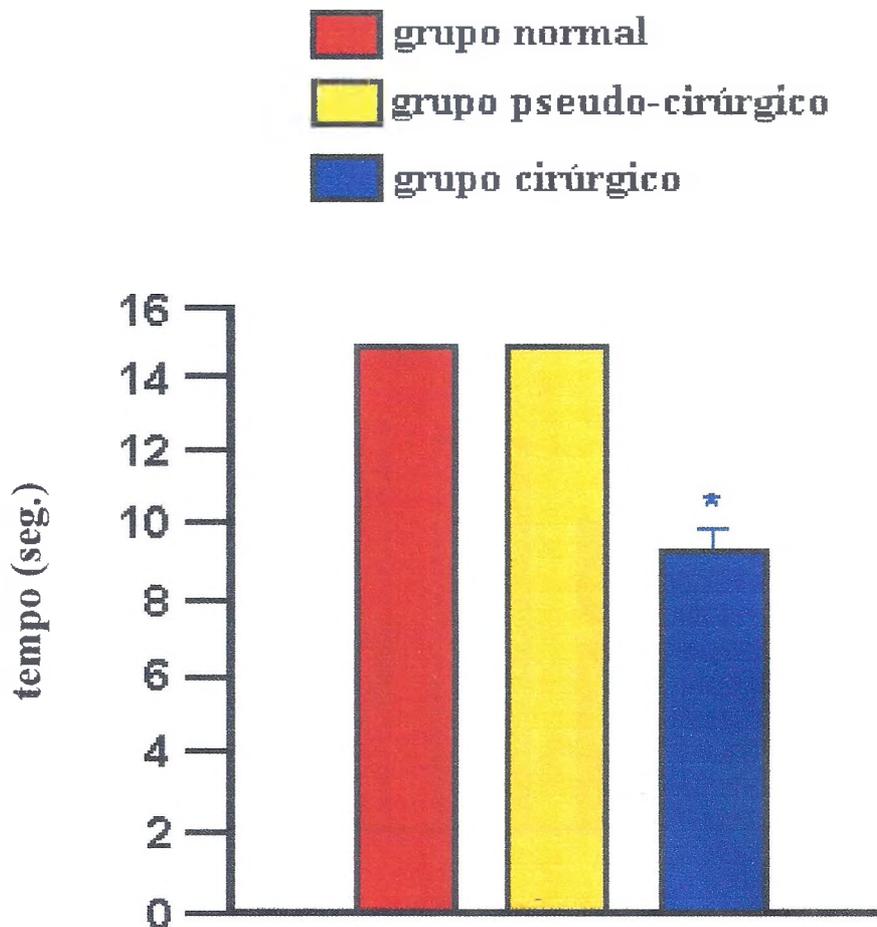


Figura 10 - Teste térmico (tempo de latência de retirada da pata esquerda) nos ratos do grupo controle I (grupo normal, $n = 8$), grupo controle II (grupo pseudo-cirúrgico, $n = 8$), e grupo experimental (grupo cirúrgico, $n = 10$) na 12ª semana de observação a 40° C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA DIREITA (46°C)

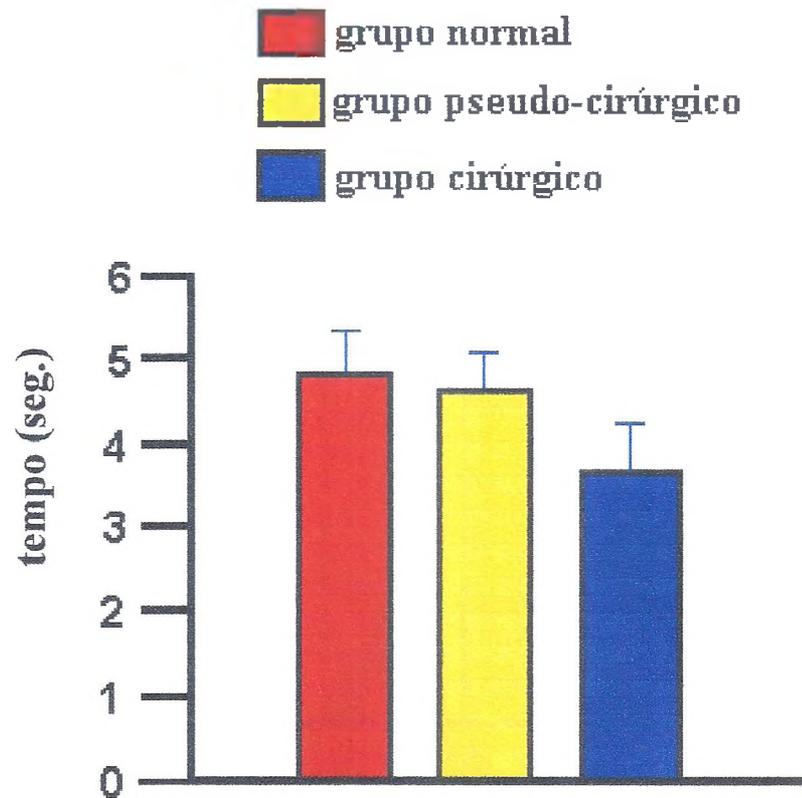


Figura 11 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) dos grupo controle I (grupo normal, n = 8), grupo controle II (grupo pseudo-cirúrgico, n = 8) e grupo experimental (grupo cirúrgico, n = 10) na 12ª semana de observação a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos que média \pm EPM. (teste de Kruskal-Wallis). As barras verticais representam o erro padrão da média.

LATÊNCIA : PATA ESQUERDA (46°C)

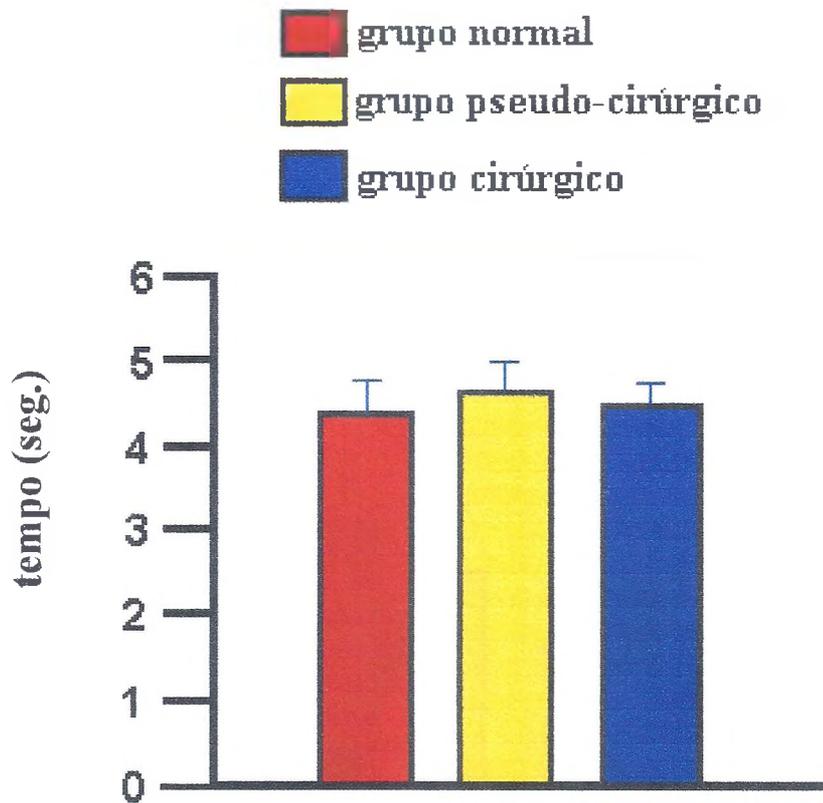


Figura 12 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos ratos do grupo controle I (grupo normal, $n = 8$), do grupo controle II (grupo pseudo-cirúrgico, $n = 8$) e grupo experimental (grupo cirúrgico, $n = 10$) na 12ª semana de observação a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM, (Teste de Kruskal-Wallis). As barras verticais representam o erro padrão da média.

COMPORTAMENTO: ALIMENTAR-SE

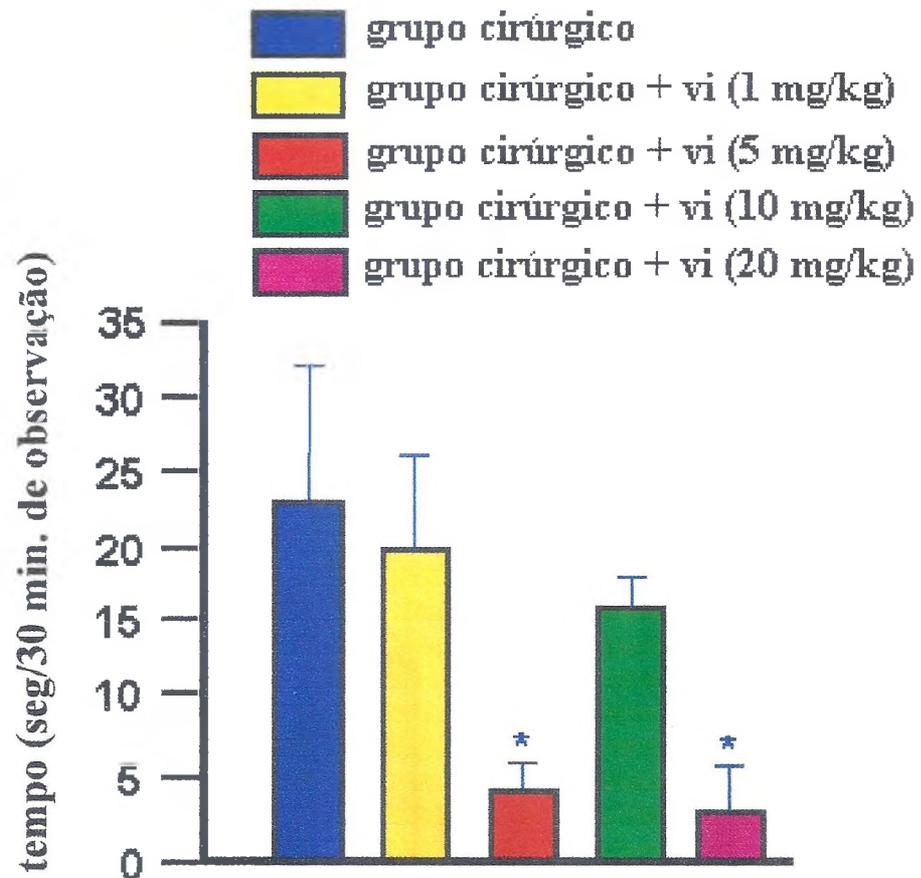


Figura 13 - Tempo de execução do comportamento de alimentar-se dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, $n = 10$), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg ($n = 10$). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras 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: EMPINAR-SE

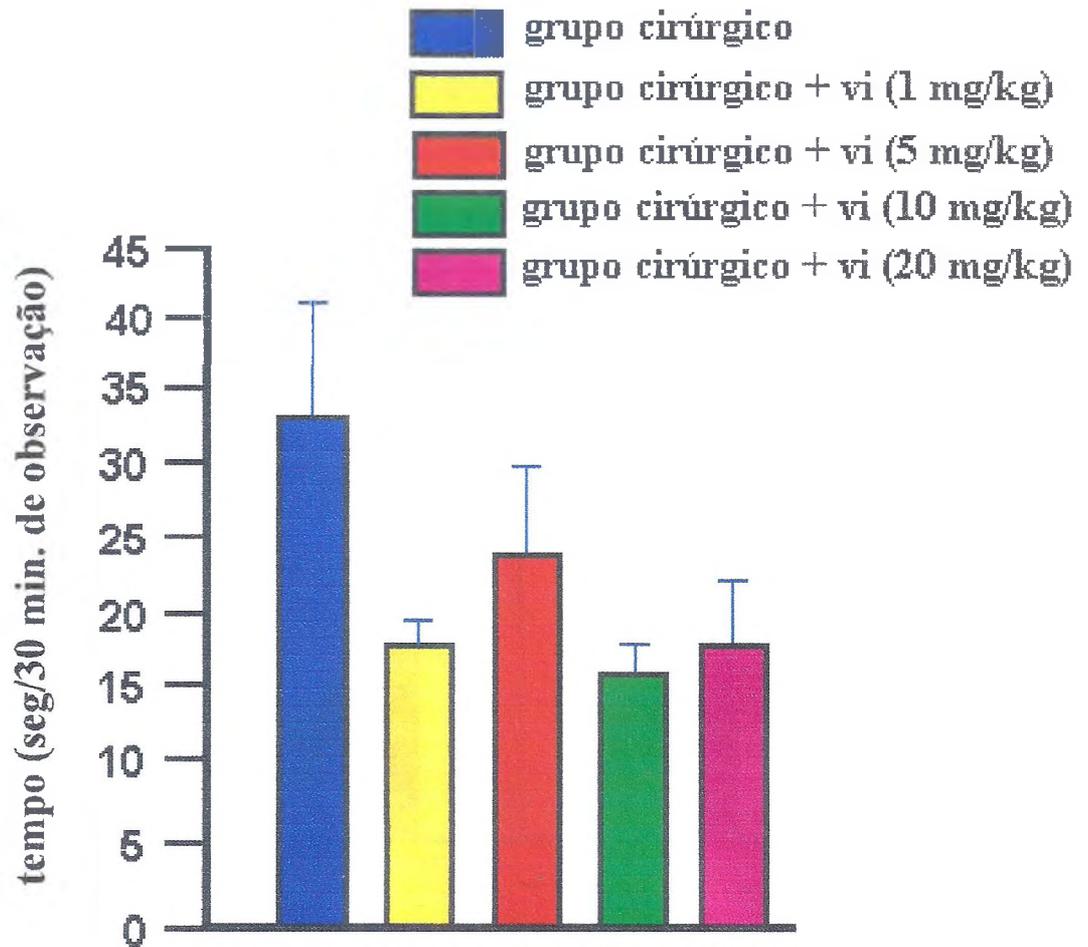


Figura 14 - Tempo de execução do comportamento de empinar-se (“rearing”) dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, $n = 10$); em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg ($n = 10$). Os valores estão expressos em média \pm EPM, (teste de Kruskal-Wallis). As barras verticais representam o erro padrão da média.

COMPORTAMENTO DE EXPLORAÇÃO

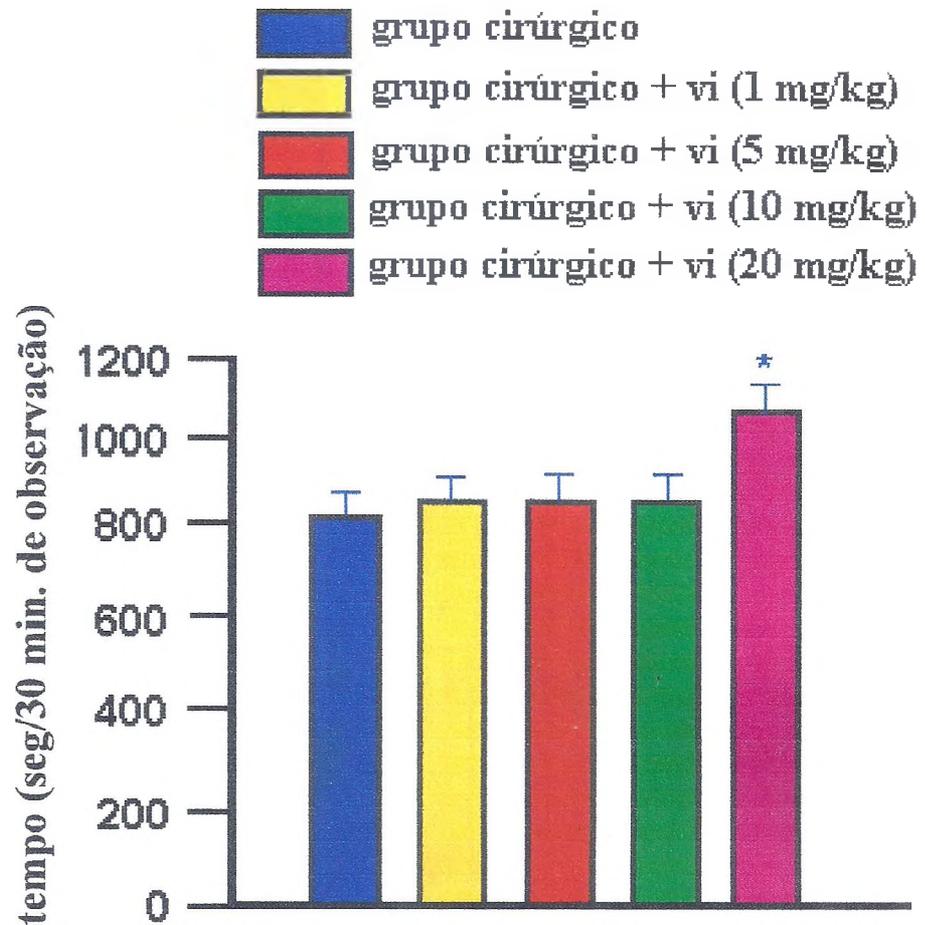


Figura 15 - Tempo de execução do comportamento de exploração (cheirar, andar, correr (“ sniffing ”)) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, $n = 10$); em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg ($n = 10$). Os valores 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

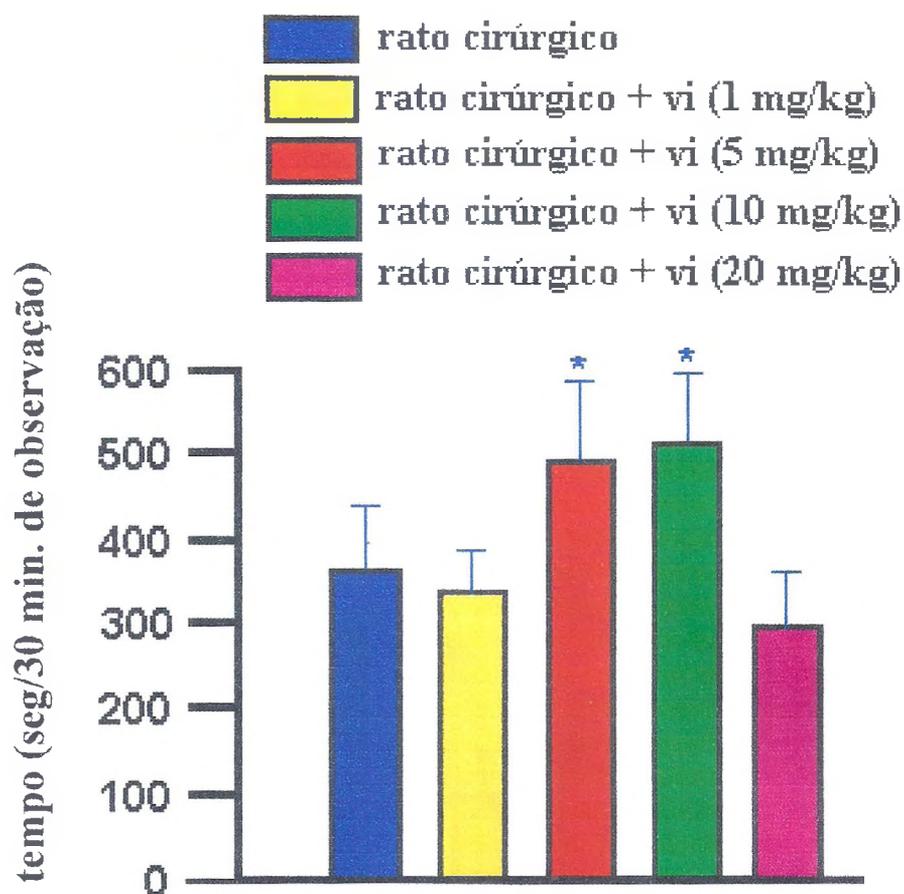


Figura 16 - Tempo de execução de comportamento de dormir/descansar (rest/sleep) dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n = 10) em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \pm 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: COÇAR-SE A DIREITA

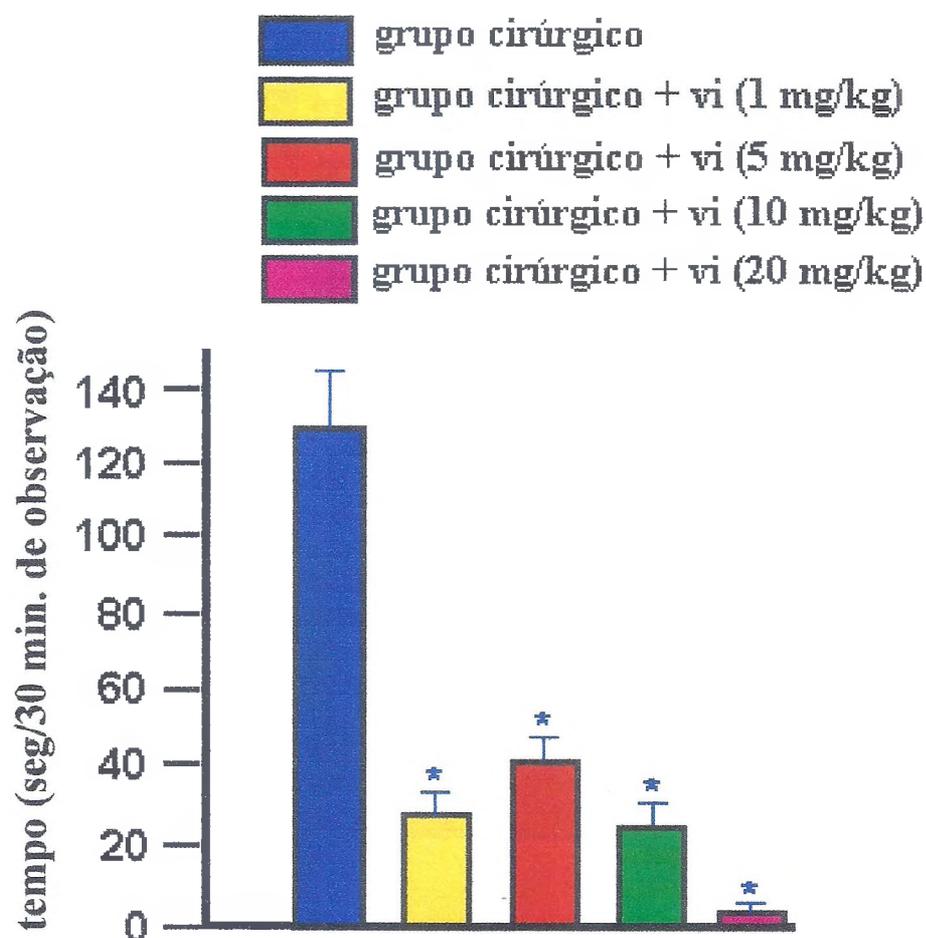


Figura 17 - Tempo de execução do comportamento de coçar-se à direita (“scratching D”) dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, (n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \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: COÇAR-SE A ESQUERDA

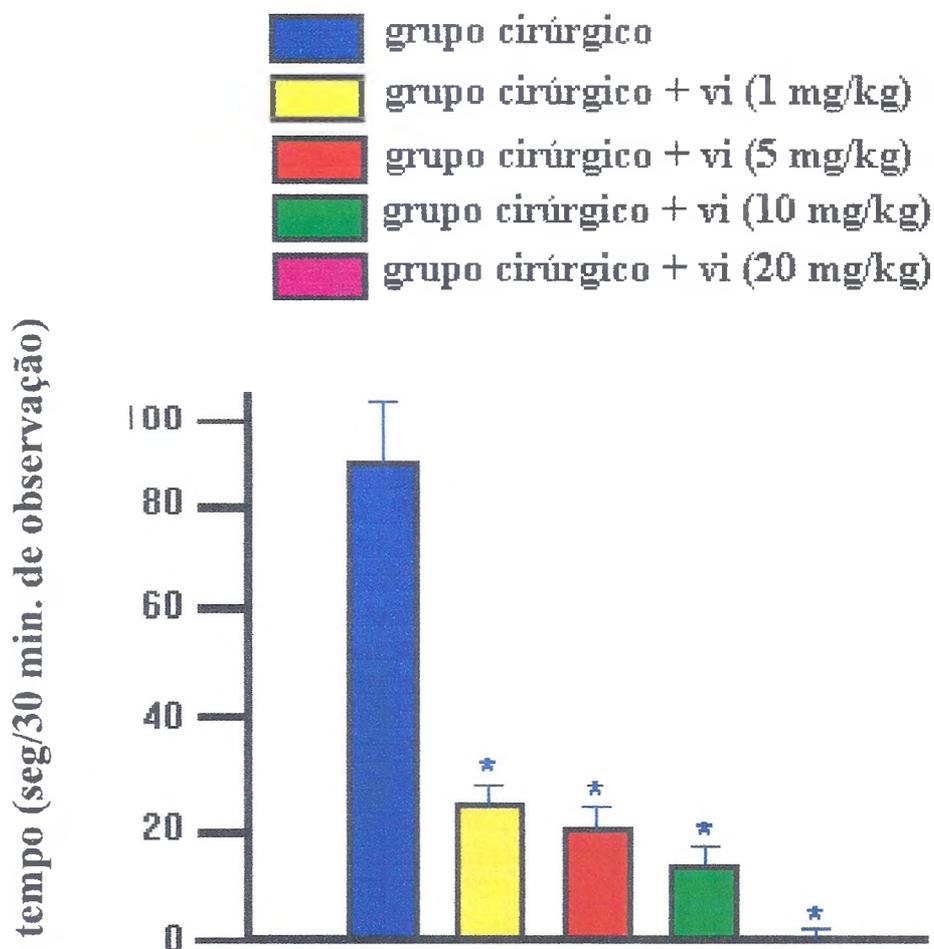


Figura 18 - Tempo de execução do comportamento de coçar na pata esquerda (“scratching E”) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: LIMPAR-SE

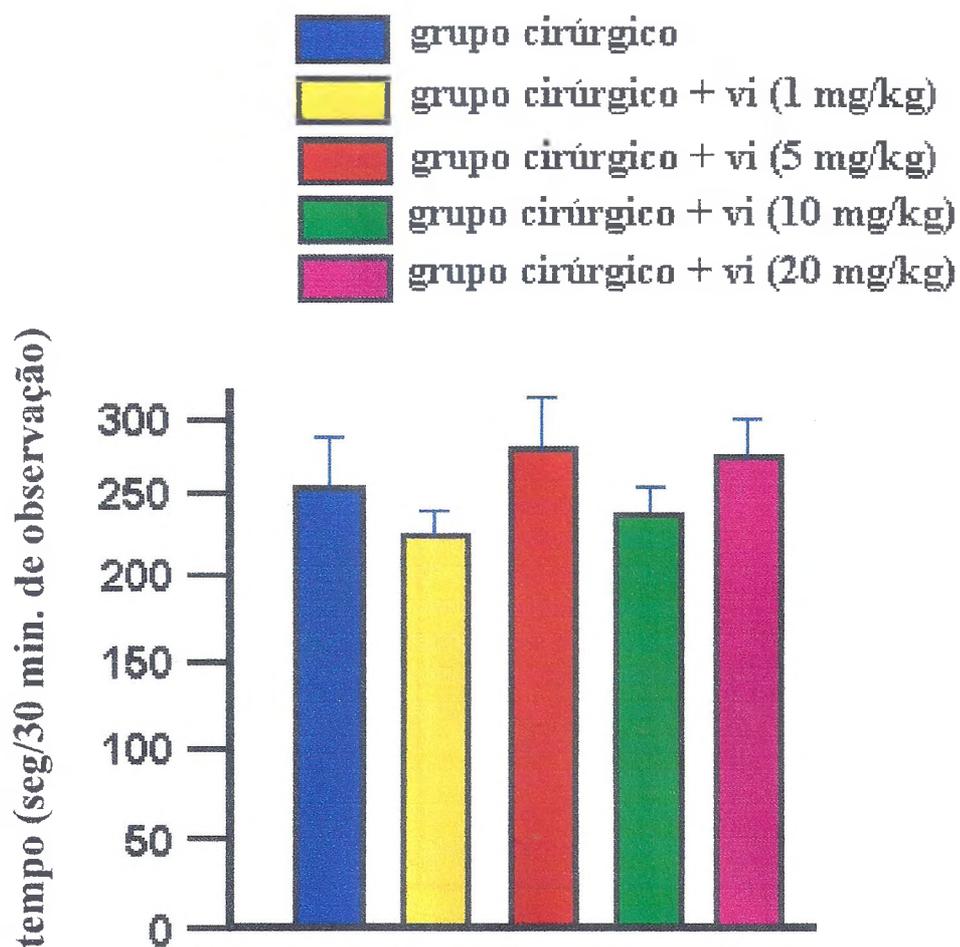


Figura 19 - Tempo de execução do comportamento de limpar-se (“grooming”) dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n = 10) em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

COMPORTAMENTO: CONGELAR-SE

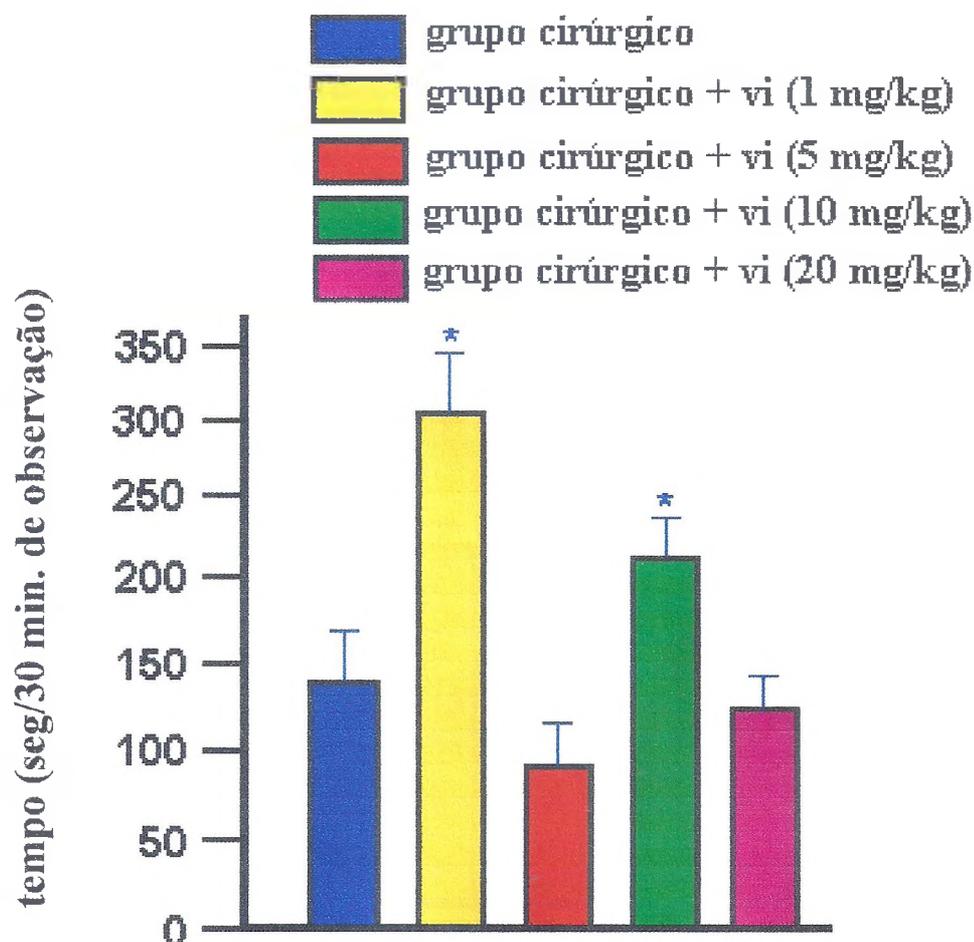


Figura 20 - Tempo execução do comportamento de congelar-se (“ Freezing ”) dos grupo cirúrgico com salina (grupo controle experimental, n = 10) em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses 1mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam o erro padrão da média.

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

LATÊNCIA : PATA DIREITA (40°C)

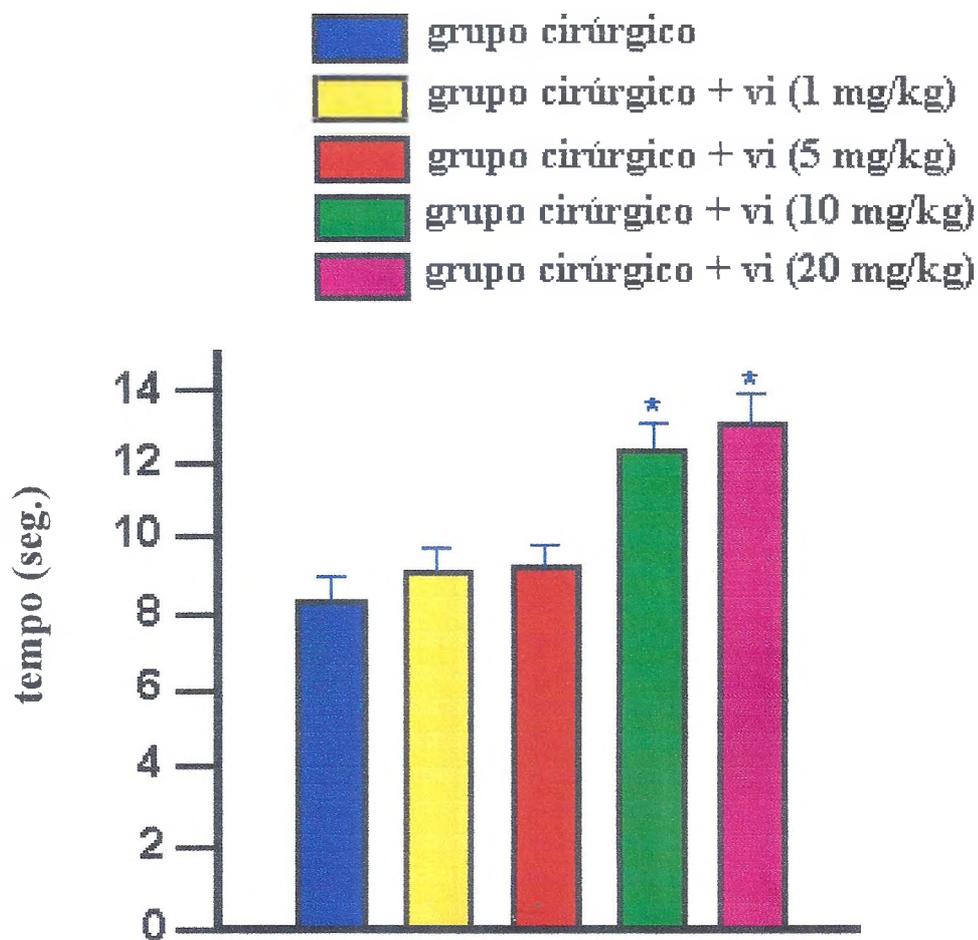


Figura 21 - Teste térmico (tempo de retirada da pata) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, $n = 10$), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas doses diferentes de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg ($n = 10$) a uma temperatura de 40°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do 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 controle.

LATÊNCIA: PATA ESQUERDA (40°C)

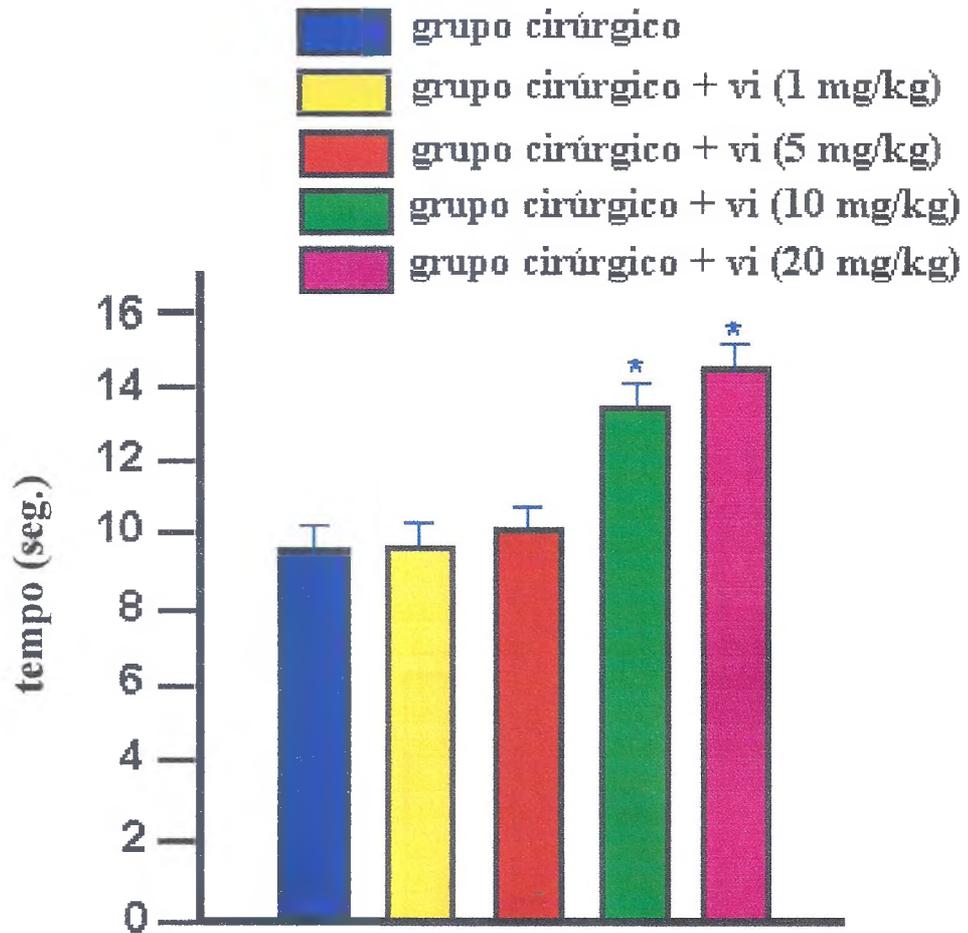


Figura 22 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos ratos dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n = 10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg a uma temperatura de 40°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do 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 DIREITA (46°C)

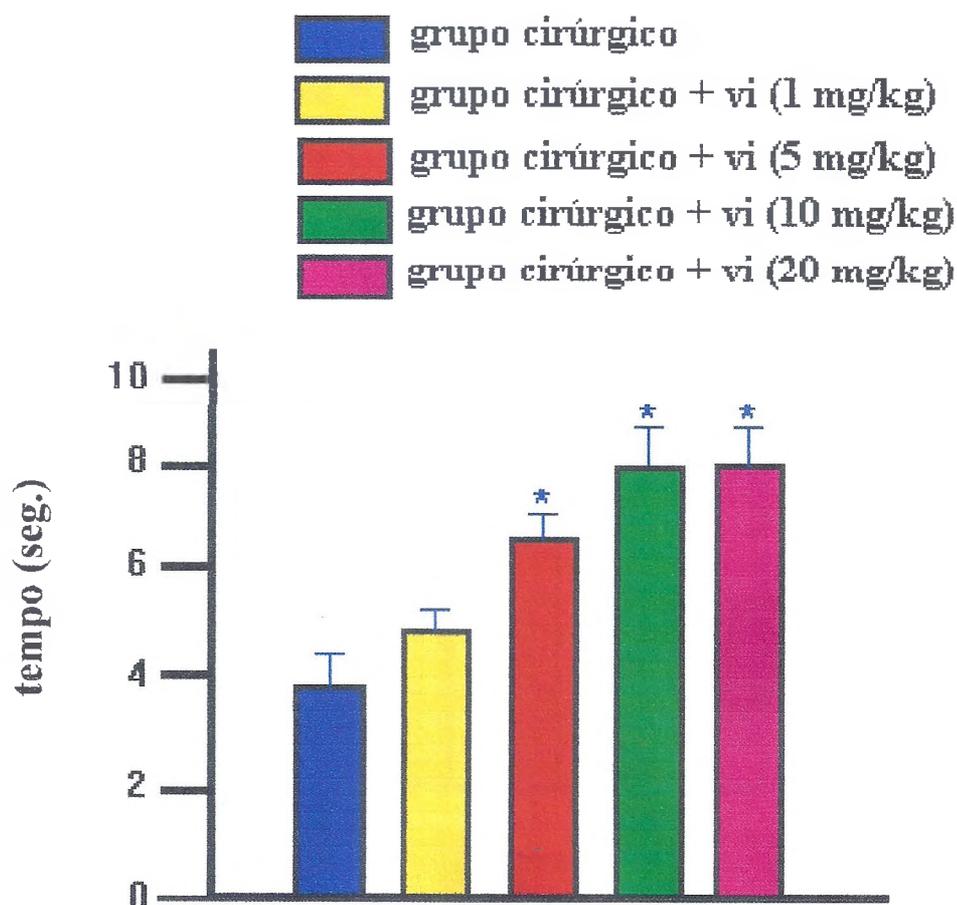


Figura 23 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos ratos dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas diferentes doses de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10) a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do 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)

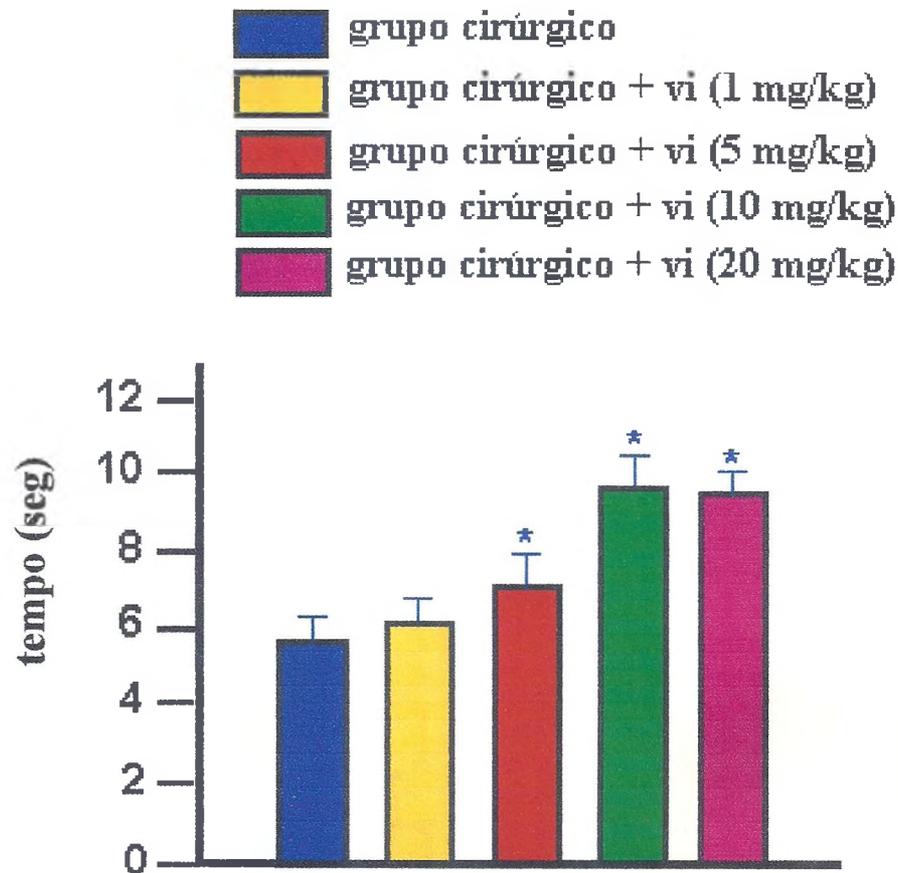


Figura 24 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina nas doses diferentes de 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg (n=10) a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos em média ± EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO : COÇAR-SE A DIREITA

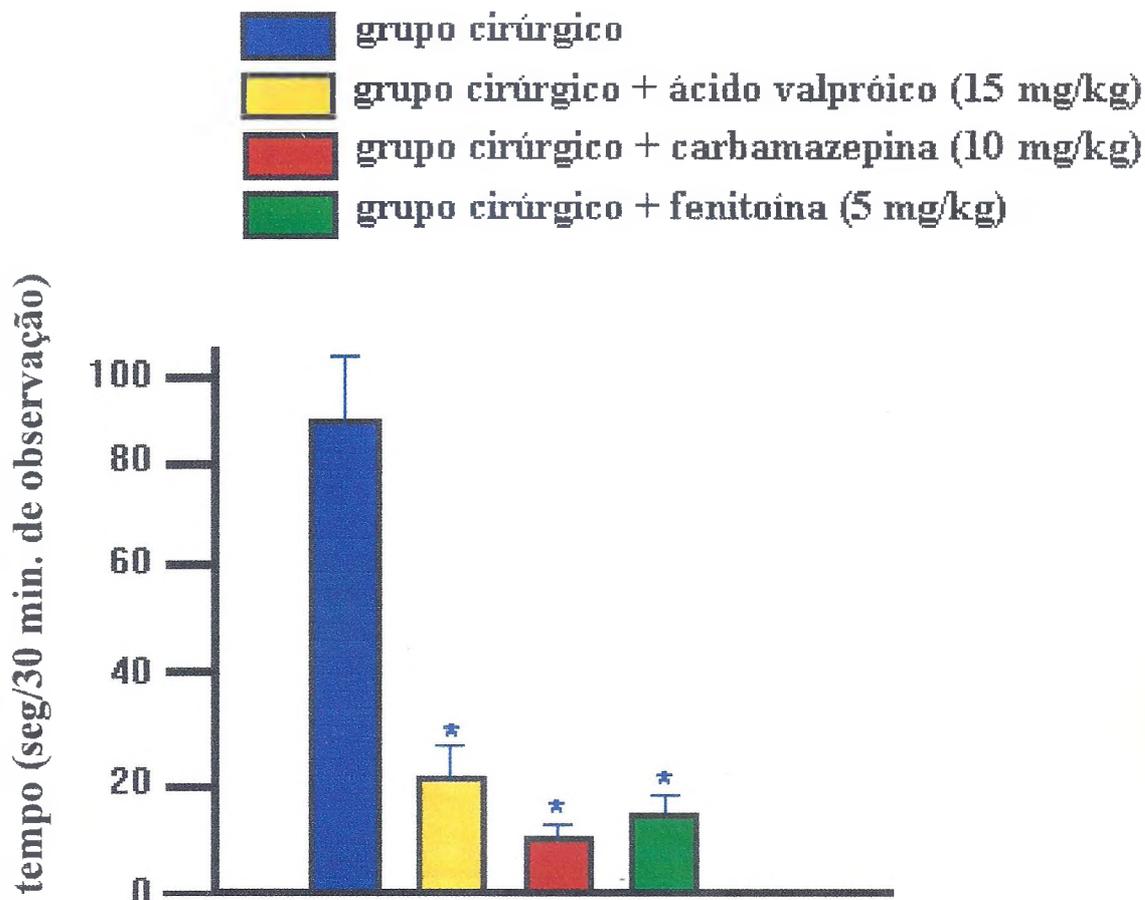


Figura 25 - Tempo de execução do comportamento do coçar-se a direita (“scratching D”) dos grupo cirúrgico com salina (grupo controle experimental, n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, 15 mg/kg (n=10), grupo cirúrgico com carbamazepina, 10 mg/kg (n=10) e grupo cirúrgico com fenitoína, 5 mg/kg (n=10). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: COÇAR-SE A ESQUERDA

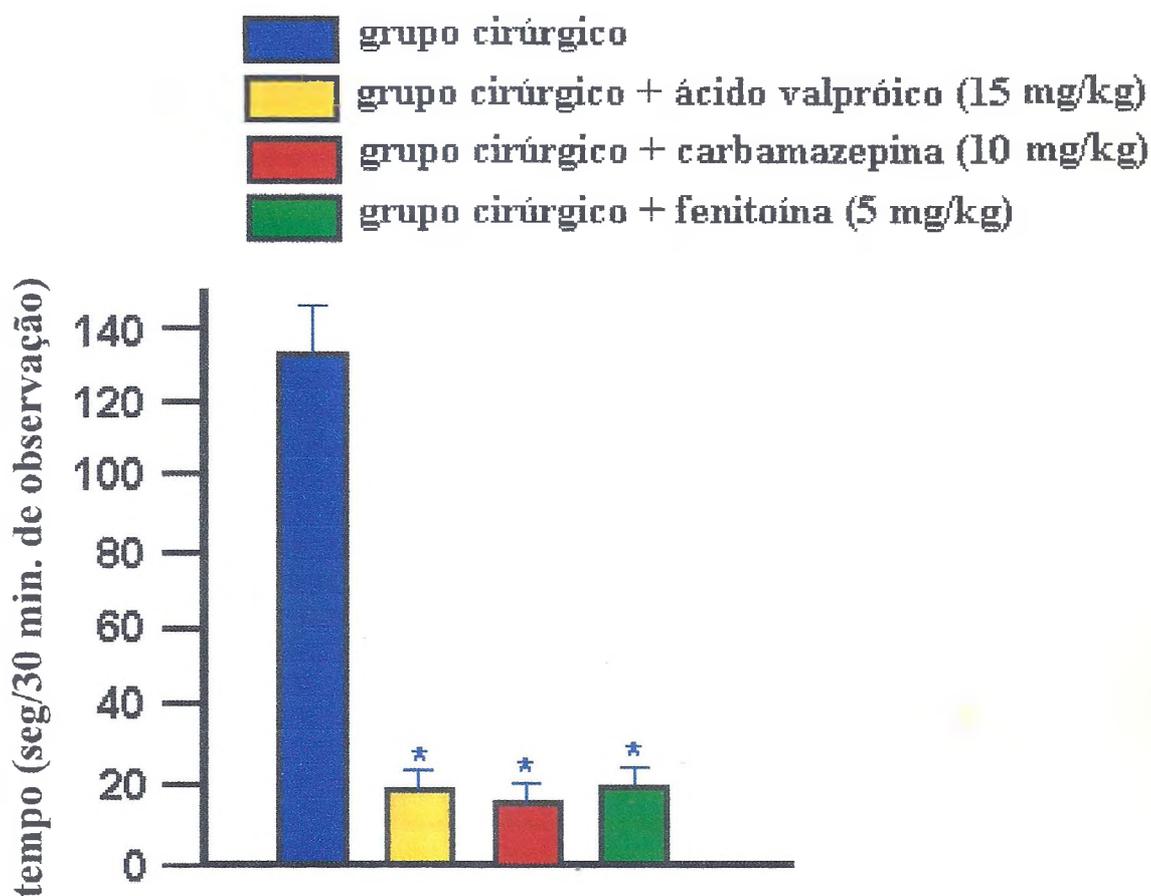


Figura 26 - Tempo de execução do comportamento de coçar-se a esquerda (“scratching E”) dos grupo cirúrgico com salina (grupo controle experimental, n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, 15 mg/kg (n=10), grupo cirúrgico com carbamazepina, 10mg/kg (n = 10) e grupo cirúrgico com fenitoína, 5 mg/kg (n=10) na 16ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA DIREITA (40°C)

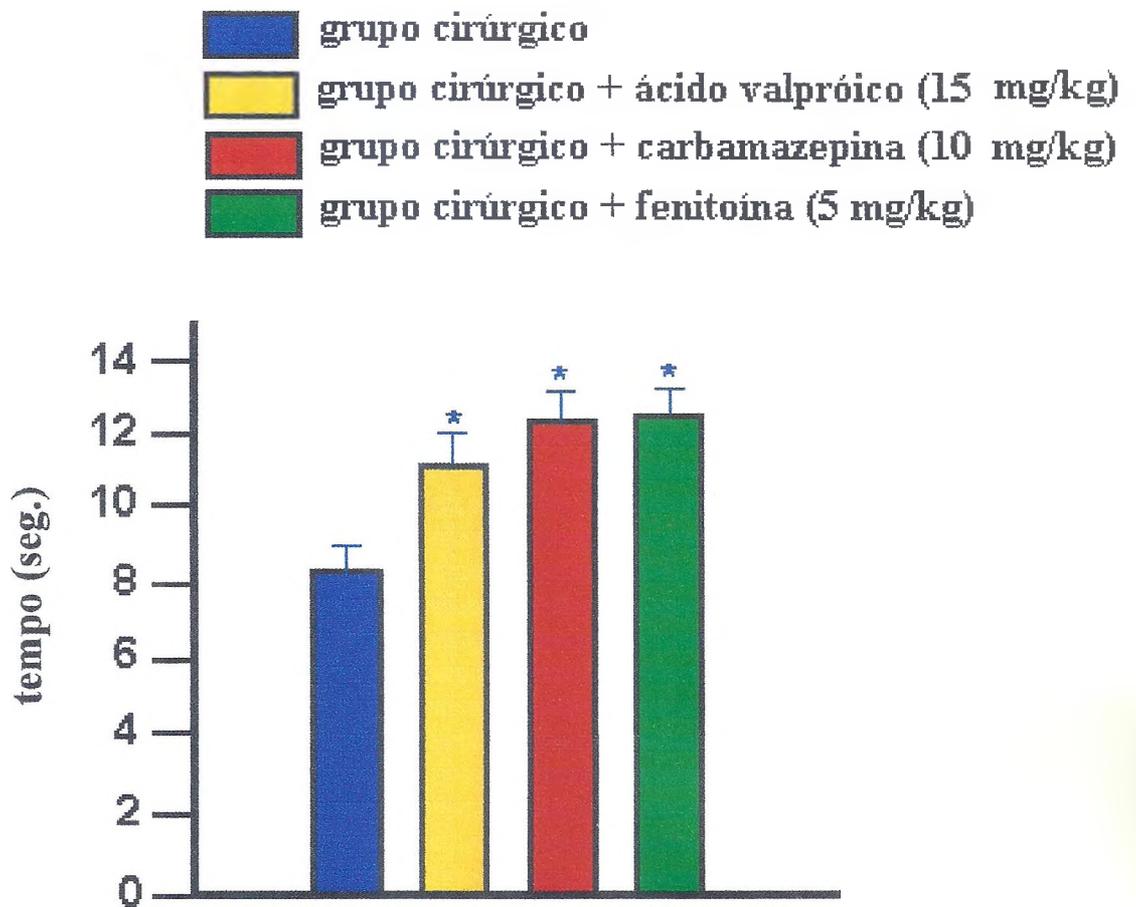


Figura 27 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos ratos do grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, 15 mg/kg (n=10); grupo cirúrgico com carbamazepina, 10mg/kg (n=10) e o grupo cirúrgico com fenitoína, 5 mg/kg (n=10), a uma temperatura de 40°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA DIREITA (46°C)

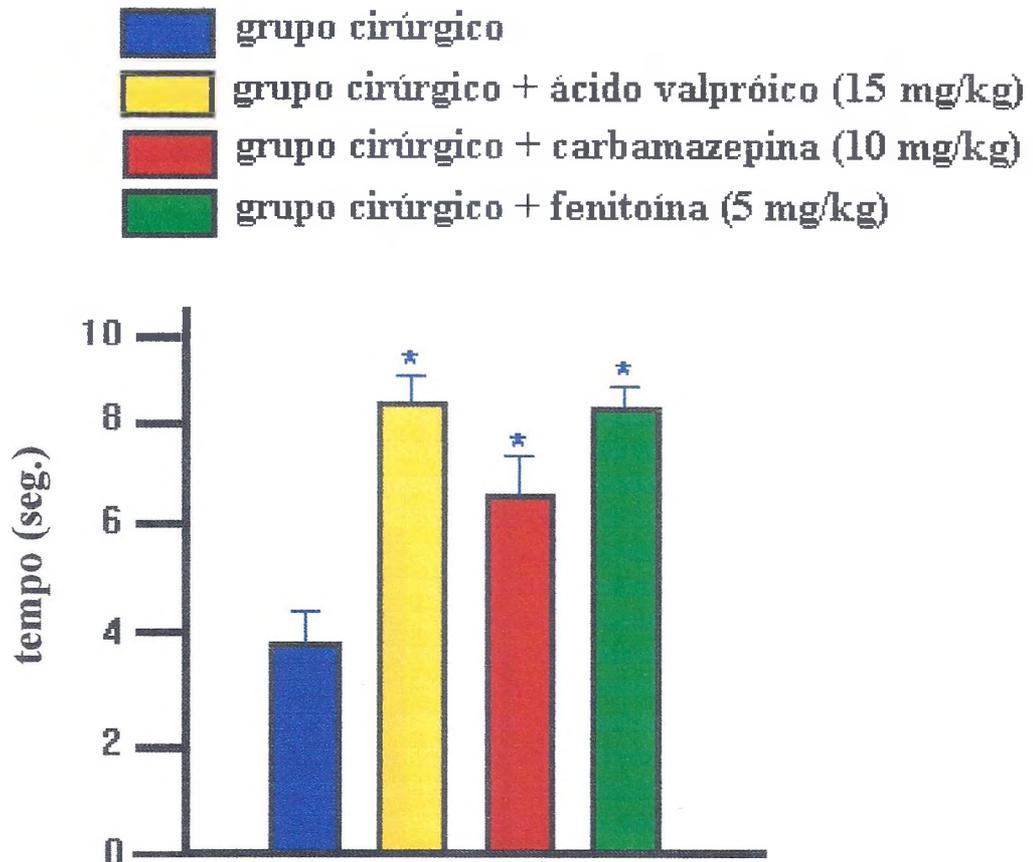


Figura 29 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos ratos do grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, 15 mg/kg (n=10), grupo cirúrgico com carbamazepina, 10 mg/kg (n=10); grupo cirúrgico com fenitoína, 5 mg/kg (n=10), a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA ESQUERDA (46°C)

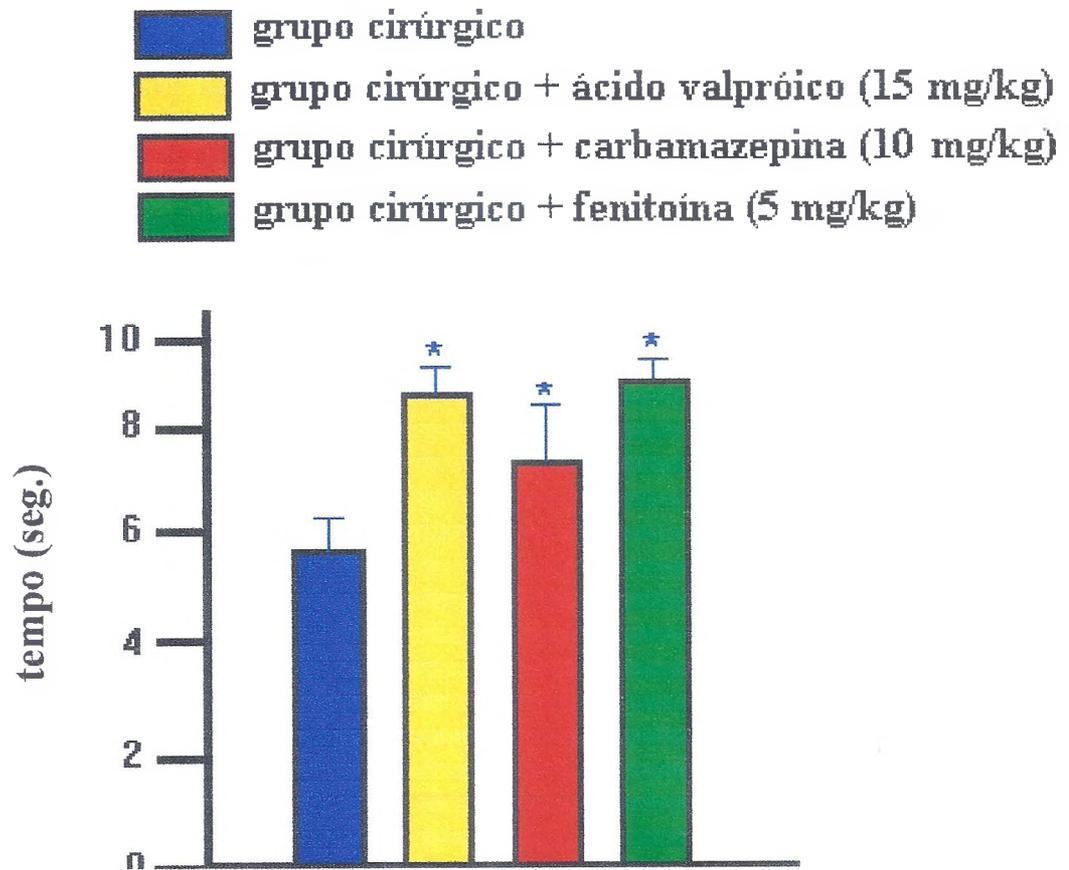


Figura 30 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos ratos dos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10) em comparação com o grupo cirúrgico com ácido valpróico, 15 mg/kg (n=10); grupo cirúrgico com carbamazepina 10 mg/kg (n=10); grupo cirúrgico com fenitoína, 5 mg/kg (n=10), a uma temperatura de 46°C. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: COÇAR-SE A DIREITA

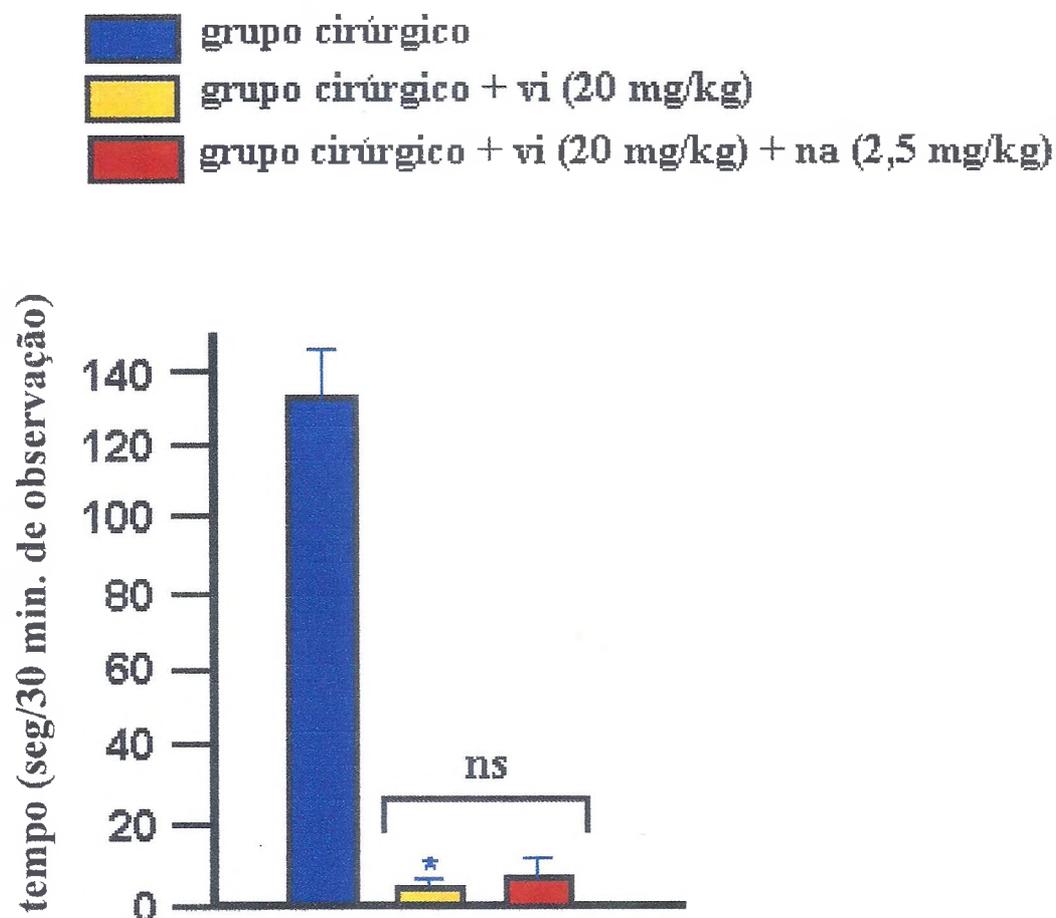


Figura 31 - Tempo de execução do comportamento do coçar-se a direita (“scratching D”) dos grupo cirúrgico com salina (grupo controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n=10), grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e com naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6), na 20ª semana de observação. Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

COMPORTAMENTO: COÇAR-SE A ESQUERDA

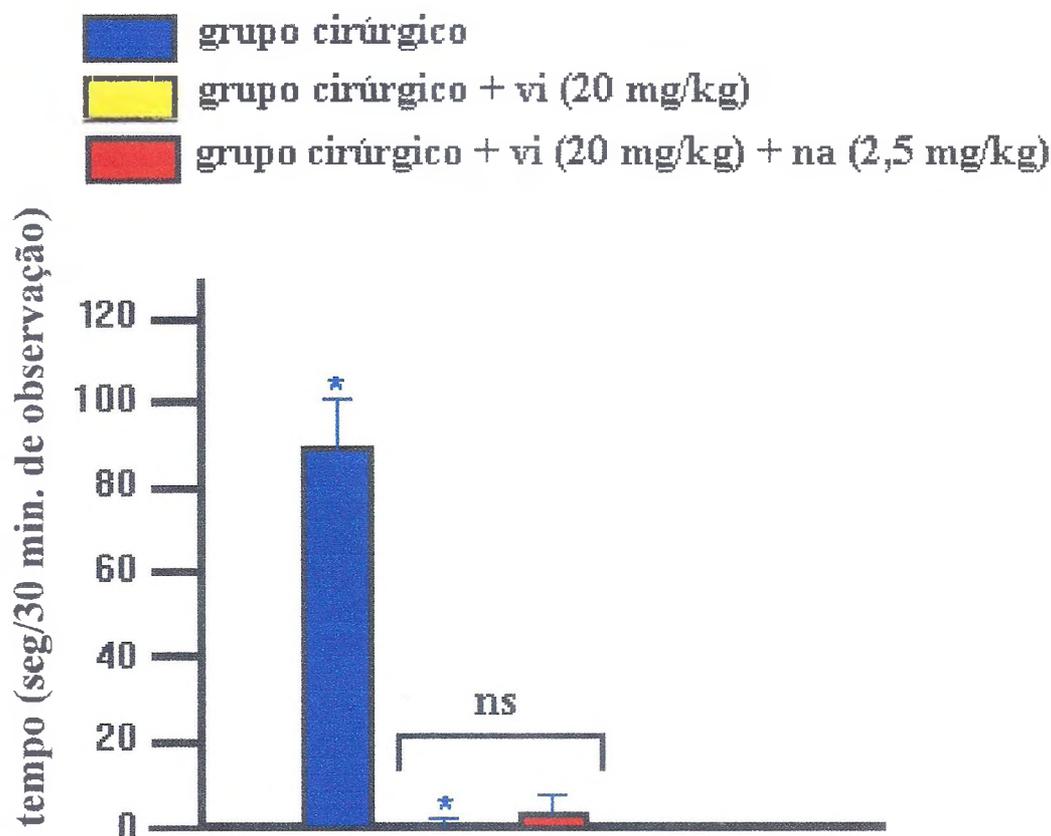


Figura 32 - Tempo de execução do comportamento do coçar-se a esquerda (“scratching E”) dos grupos cirúrgico com salina (grupo controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n = 10), grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e com naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6). Os valores estão expressos em média \pm EPM. As barras verticais representam os valores do erro padrão da média.

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

LATÊNCIA: PATA DIREITA (40°C)

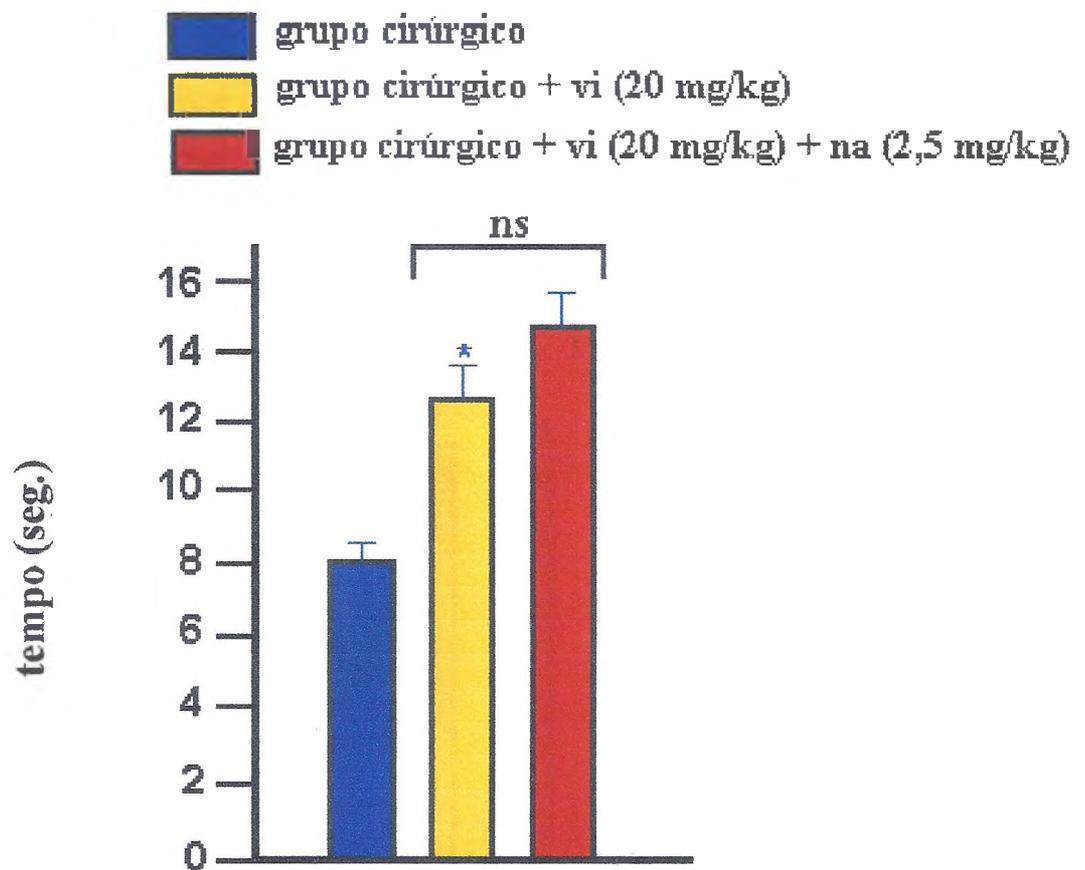


Figura 33 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n=10) e grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6) a uma temperatura de 40° C. 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 Dunn's ($P < 0,05$), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

LATÊNCIA: PATA ESQUERDA (40°C)

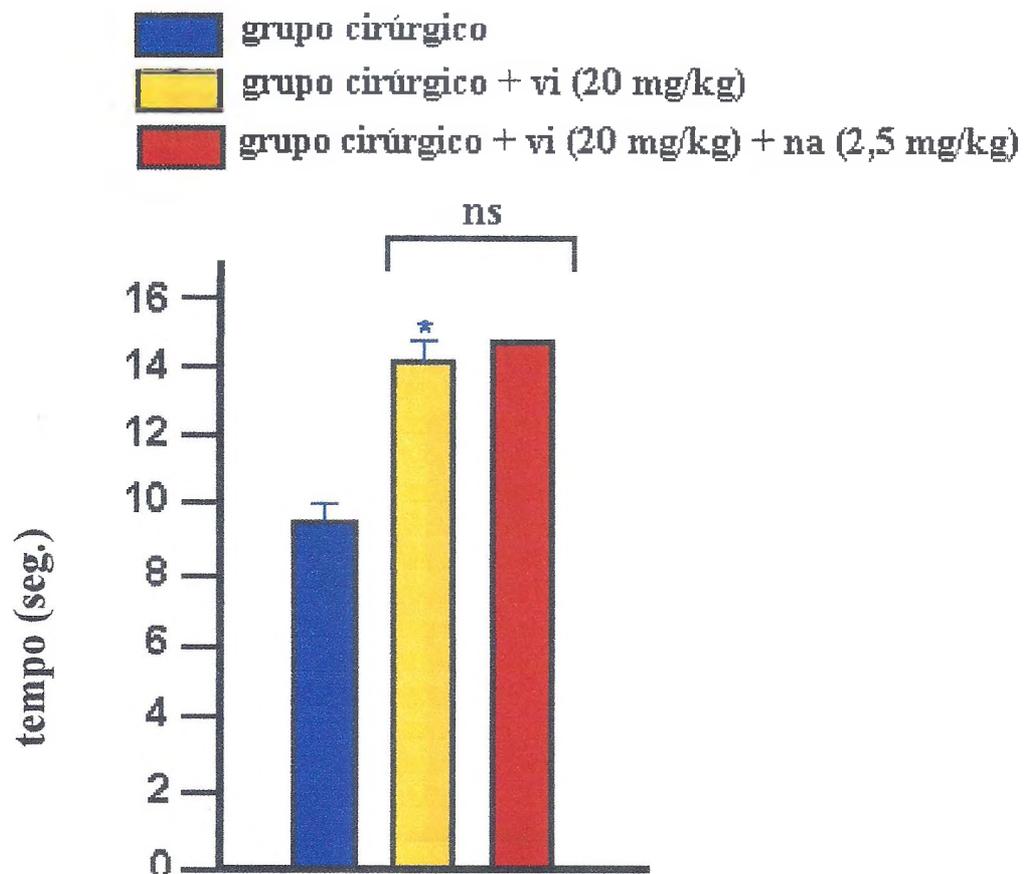


Figura 34 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) (“Scratching E”) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n=10) e grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6) a uma temperatura de 40° C. 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 Dunn’s ($P < 0,05$), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

LATÊNCIA: PATA DIREITA (46°C)

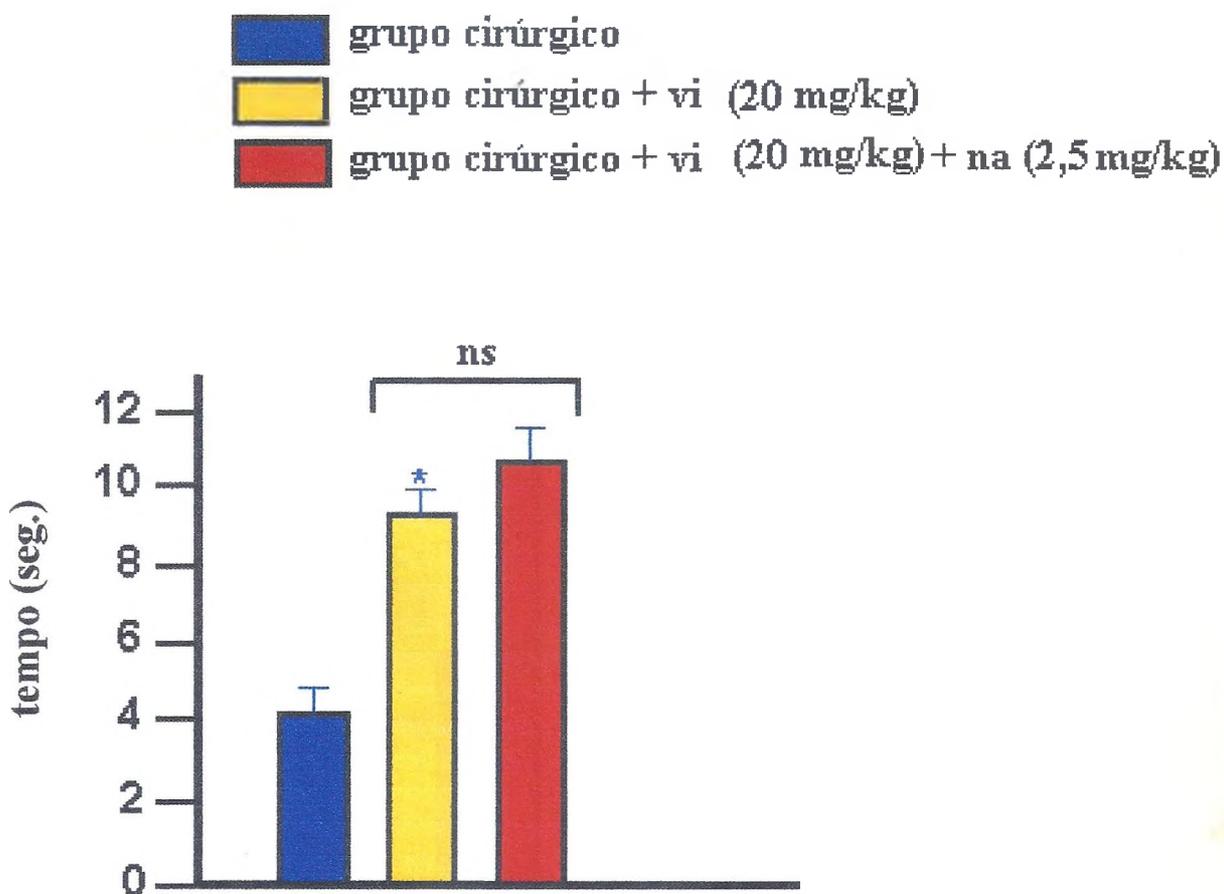


Figura 35 - Teste térmico (tempo de retirada da pata direita) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n=10) e grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6) a uma temperatura de 46° C. 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's ($P < 0,05$), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

LATÊNCIA: PATA ESQUERDA (46°C)

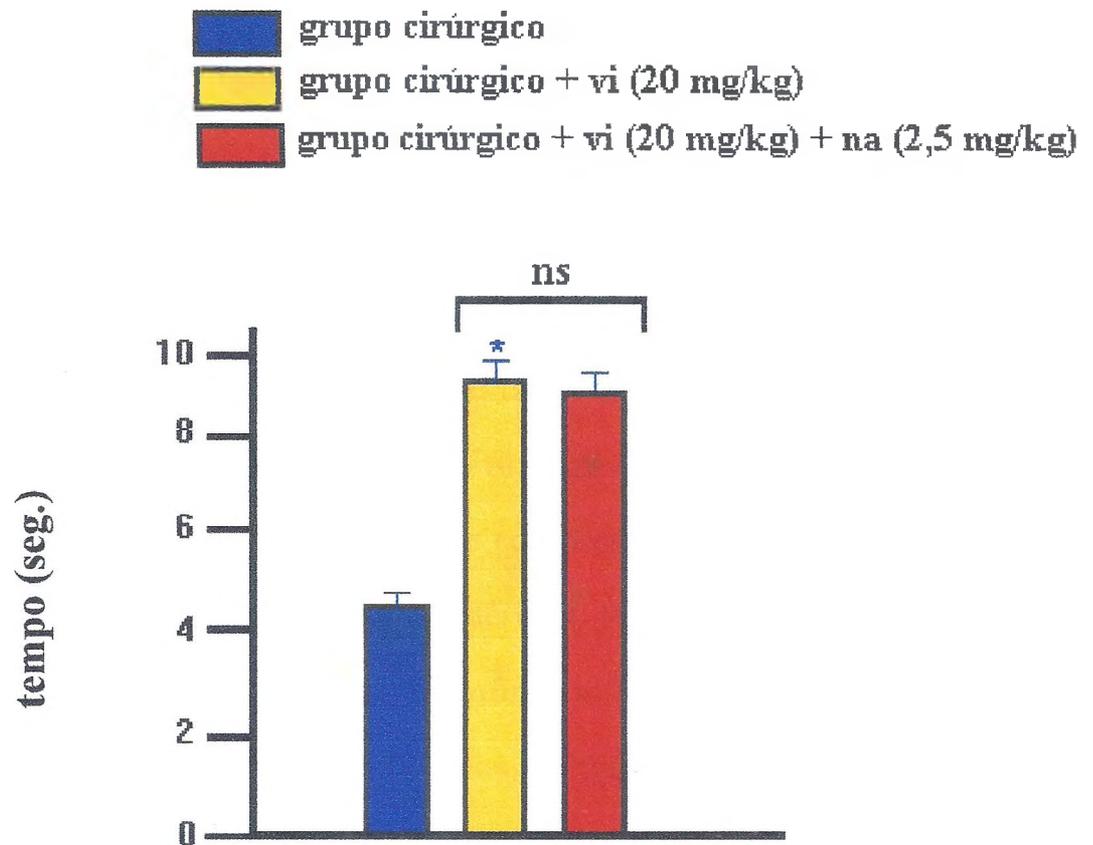


Figura 36 - Teste térmico (tempo de retirada da pata esquerda) nos grupo cirúrgico com salina (controle experimental, n=10), em comparação com o grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg (n=10) e grupo cirúrgico com vigabatrina na dose de 20 mg/kg e naloxona na dose de 2,5 mg/kg (n=6) a uma temperatura de 46° C. 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 Dunn's ($P < 0,05$), em relação aos valores obtidos no grupo controle.

5 – DISCUSSÃO

5.1 Considerações Gerais

Modelos de dor neuropática têm sido estudados desde muitas décadas. Esses modelos foram elaborados na tentativa de reproduzir condições de dor crônica. Os modelos de deafferentação animal visaram inicialmente a fisiologia sensitiva-motora, com o objetivo de compreender mecanismos fisiológicos de estruturas nervosas centrais e periféricas. Posteriormente, esses modelos objetivaram o estudo experimental da dor crônica. Tais modelos foram elaborados através de processos compressivos, irritativos e destrutivos de estruturas neurais, periféricas e centrais.

Os modelos compressivos foram feitos por indução de trauma leve e crônico de raízes dorsais em animais (WALL et al., 1979; HOWE et al., 1977).

Os modelos irritativos foram feitos por injeção de substâncias estimulantes (alumínio, picrotoxina, penicilina, brucina, etc) (DYKEN, 1964; BLACK, 1970; LOESER e PIERRE, 1978; SAKAI et al., 1979).

Os modelos ablativos incluem um grande número de experimentos com indução de lesões destrutivas no sistema nervoso periférico (nervos, ganglios da raiz dorsal, raízes nervosas) e central (medula);

BASBAUM, 1974; WALL e GUTNICK, 1974; DUCKROW e TAUB, 1977; LOWBARD et al., 1979; WIESENFELD e LINDBLOM, 1980; WIESENFELD e HALLIN, 1980; LEVITT e HEYBACH, 1981; LEVITT e LEVITT, 1981).

BENNETT et XIE (1988) desenvolveram um modelo de dor neuropática crônica animal (mononeuropatia ciática compressiva). Nesse modelo foram observados, o modo de andar, a postura da pata que sofreu a constrição do nervo, condições da pele da pata posterior afetada, a presença de autotomia, os aspectos tróficos das patas afetadas. E a presença de hiperalgesia, alodinia e disestesia. Recentemente esse modelo foi reproduzido por MOURA (1995) com o objetivo de estudar os comportamentos autodirigidos. O comportamento de coçar-se ("scratching") foi o que mais se destacou, apresentando um aumento acentuado e crônico na pata lesionada. Esse comportamento de coçar-se ("scratching"), sugestivo de dor crônica, tem sido relatado em vários modelos de dor, nos casos de deaferentação no sistema nervoso central e periférico (SWEET, 1981; LEVITT, 1985) e no modelo da artrite adjuvante (DE CASTRO-COSTA et al, 1981, 1987).

Em nosso trabalho esse modelo foi também reproduzido e com objetivo de observar os comportamentos de alimentar-se, empinar-se (rearing), comportamentos exploratórios (cheirar, andar, correr), dormir/descansar (rest-sleep), coçar-se à direita ("scratching D"), coçar-se à esquerda ("scratching E"), limpar-se (grooming) e congelar-se (freezing) e testá-los farmacologicamente com vigabatrina e com outras drogas.

As observações comportamentais dos grupos controles normais e pseudo-operados) não apresentaram diferenças (Fig. 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07 e 08), nos levando a acreditar que o processo cirúrgico sem indução de lesão do nervo não induz o aumento do comportamento de coçar-se, dessa forma consubstanciando a idéia de que a existência da lesão é fundamental para o desenvolvimento da síndrome de dor crônica neuropática (MOURA, 1995; SANTOS, 1995). No grupo experimental, onde foi feito a compressão e transfixão do nervo ciático os animais apresentaram um aumento acentuado do comportamento de coçar-se sugestivo de dor crônica.

Vários autores estudaram o aumento do comportamento de coçar-se como sinal de dor crônica. No modelo de artrite adjuvante crônica os ratos apresentaram aumento desse comportamento o que era revertido pela morfina (DE CASTRO COSTA et al., 1981, 1987). WIESENFELD e LINDBLOM, (1980), observaram que lesões neurais no sistema nervoso também provocavam o aumento desse comportamento.

O aumento do comportamento de coçar-se ocorreu desde os primeiros dias pós-operatórios, o que também foi verificado por MOURA (1995), e perdurou durante várias semanas alcançando o máximo na 7^a semana e mantendo-se nesse nível durante o restante das semanas em que se sucederam os testes farmacológicos. Vale salientar que os testes farmacológicos foram realizados entre a 13^a e 20^a semana. Diferentemente KUPERS (1992), relatou um aumento significativo do comportamento de coçar-se até a 6^a semana diminuindo a partir daí, atingindo valores normais em torno da 16^a se-

mana. Possivelmente variáveis ligadas a extensão e intensidade da lesão explicam essas diferenças.

A análise desse comportamento foi realizado considerando-se o coçar-se à direita ("scratching D") e o coçar-se à esquerda ("scratching E"). A pata direita sofreu a compressão e transfixão do nervo e neste lado esse comportamento elevou-se consideravelmente como descrito na literatura (MOURA, 1995). A pata esquerda (contra lateral) também apresentou um aumento significativo desse comportamento, nos levando a acreditar que essa pata sofre o reflexo das lesões oriundas da para direita, o que se denomina efeito espelho. Esse efeito ocorre por envolvimento de interneurônios contralaterais a lesão. Esse tipo de efeito tem sido descrito em animais injetados com formalina na pata direita. A injeção de soluções de 5 ou 10% de formalina na pata trazeira induz a presença de dor em espelho, expressando-se também por um aumento do comportamento de lambar, na pata contralateral (ALOISI et al., 1993). Vale salientar que a presença da síndrome de pata esquerda não invalida, mas confirma a efetividade da lesão a direita. Isso se fundamenta no fato de que nos animais ficticiamente operados (pseudo-cirúrgicos) a síndrome não se desenvolveu apesar de ter havido exposição dos nervos à direita e esquerda. Nesses no entanto não foi infligida a lesão em nenhuma das patas o que garantiu o não desenvolvimento da síndrome.

Os animais com mononeuropatia ciática compressiva apresentaram hiperalgesia, alodiniã e disestesia após o 1º dia pós-operatório e atingiu o máximo no 3º dia pós-operatório. Resultados diferentes foram encontrados

por MOURA (1995), onde a alodinia esteve presente no 1º dia pós-operatório e atingiu o máximo na 4ª semana pós-operatória. Neste trabalho a alodinia esteve presente logo no 1º dia pós-operatório e permaneceu durante todo o trabalho, até a 20ª semana. A hiperalgesia esteve presente em alguns casos, porém sem significado estatístico (Fig. 11 e 12), provavelmente explicada pela presença de hipoestesia da pata direita consequente a lesão neural.

5.2 – ANÁLISES DOS TESTES FARMACOLÓGICOS

Vários analgésicos tem sido testado no intuito de aliviar dores neuropáticas, dentre as quais os anticonvulsivantes, uma das indicações para a terapia analgésica com essas drogas são dores neuropáticas por deafferentação secundária ou idiopática (SWERDLOW, 1981, 1984) embora os mecanismos de ação dessas drogas não sejam ainda bem definidos (De CONNO et al, 1993). Com o advento de novos anticonvulsivantes cresceu então o interesse do efeito dessas em condições de dor neuropáticas no sentido de obter melhores resultados clínicos.

A vigabatrina (GAMA-Vinil-GABA) tem sido usada como anticonvulsivante no tratamento de epilepsia parcial refratária (MUMFORD, 1988), comprovado isso em pacientes epiléticos comparados com pacientes em que foi administrado placebo (SHORVON et al., 1985) ou outro anticonvulsivante (GRAM, 1988; POSTER e WHITE, 1986; RICHEUS, 1976).

Essa droga é capaz de suprimir as manifestações motoras induzidas nas convulsões por vários estímulos como eletrochoques, estricnina, sufoxi-
de methionina (BERNASCONI et al. 1988; BONHAUS e MCNAMARP, 1988;
MILLER et al., 1987; SARHAN e SEILEN, 1989; TOUSSI et al., 1987) e por
agentes que alteram a função Gabaérgica como, picrotoxina, izoniazida, áci-
do mercaptopropiônico (BERNASCONI et al. 1988; LIV et el. 1990; SARHAN e
SEILEN, 1989).

A vigabatrina inibe a atividade da enzima GABA-transferase (GABA-t) e
com isso aumenta os níveis de GABA no cérebro se administrado por via in-
travenosa, intraperitonal, intramuscular, subcutânea e oral (JUNG et al.,
1977). A exposição das culturas de neurônios de ratos em altas concentra-
ções de vigabatrina durante 24h leva a um aumento acentuado de GABA
celular (GRAM et al. 1988).

A vigabatrina, objeto de estudo desse trabalho, conseguiu reverter de
forma significativa o comportamento de coçar-se e a alodínia nos ratos neu-
ropáticos (Fig. 17 e 18) sugerindo assim sua ação analgésica em dor neuro-
pática.

Observamos também que o efeito analgésico dessa droga ocorre
de maneira dose-dependente (Fig. 18, 19, 22, 23, 24 e 25). A incuba-
ção do cérebro de roedores com vigabatrina induz a uma diminuição,
de maneira dose dependente, da atividade do GABA-T. A existência do
efeito acumulativo do GABA no cérebro com a administração repetida de

Vigabatrina foi descrito por JUNG et al., (1977) e isso talvez seja a explicação para o seu efeito dose-dependente nos animais que apresentam dores neuropáticas crônicas. Porém a inibição total da enzima não ocorre com altas as doses. O restante (residual) da atividade da enzima no sistema nervoso central também tem sido relatada em camundongos em que foi administrado 1.500 mg/kg intraperitonealmente (JUNG et al 1977). RIMMER e colaboradores (1988) especularam que a competição com o GABA pode impedir que a vigabatrina interaja irreversivelmente inibindo todo o GABA-T disponível.

A Vigabatrina também aumentou a tempo de latência de retirada das patas traseiras nas temperaturas de 40°C e 46°C revertendo a alodinia nesses animais e a hiperalgesia quando se encontrava presente (Fig. 22, 23, 24 e 25).

O sistema Gabaérgico portanto, nesse efeito analgésico parece estar envolvido. Isto não é revertido pelo uso de naloxona (DEFEVDIS, 1986; GERMANY et al., 1989), como também demonstramos em nossos resultados (Fig. 31,32,33,34,35,36). SANTOS (1995), igualmente relatou a não reversão do efeito analgésico do Baclofen (Beta-p-clorofenil-GABA) pela naloxona, utilizando o mesmo modelo experimental de dor neuropática.

Os trabalhos citados nos faz acreditar 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.

As análises dos efeitos da vigabatrina sobre os outros comportamentos

nos leva as considerações seguintes: em geral os inibidores do GABA-T causam hipotermia, diminuem a atividade locomotora espontânea, sedação e moderada antinocepção em ratos e comundongos em doses elevadas, enquanto que com a vigabatrina isso raramente ocorre (PALFREYMAN et al., 1981). Dos efeitos adversos presentes no sistema nervoso central com a administração dessa droga em pacientes com crises convulsivas os mais comuns são sedação e fadiga. Em nosso trabalho os comportamentos de dormir / descansar e congelar-se mantiveram-se no entanto inconstantes, e não mudaram significativamente de forma sistemática, que pudesse inibir os outros comportamentos.

Para colaborar o efeito da vigabatrina como anticonvulsivante analgésico e também como gabaérgico fizemos um estudo comparativo entre a vigabatrina e a carbamazepina e fenitoína como anticonvulsivante analgésico, o ácido valpróico como o anticonvulsivante gabaérgico.

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 e confirma os achados de outros autores. A carbamazepina vem sendo utilizados nas últimas décadas como analgésicos para dores neuropáticas como, neuralgia do trigêmio, neuropatia diabética e outros neuropáticas dolorosas (THOMPSON, 1980, OCARANZA et al., 1968; RULL et al., 1969). MOURA, (1995), fez uso da carbamazepina para animais com mononeuropatia ciática

compressiva e obteve resultados semelhantes ao nosso.

O mecanismo pelo qual essa droga exerce seu efeito analgésico ainda é um pouco obscuro e requer estudos para o seu completo esclarecimento. Acredita-se que essa droga exerça o seu efeito facilitando a inibição segmentar ou aferente, deprimindo também a transmissão excitatória. É possível que a carbamazepina iniba a descarga neuronal repetitiva de alta frequência, porque essa droga age recuperando os canais de sódio inativados (FROMM, 1990).

A fenitoína administrada nos animais com mononeuropatia ciática compressiva reduziu significativamente o comportamento de coçar-se, o que determina a ação analgésica dessa droga neste tipo de dor. A utilização dessa droga como analgésico foi relatada por BERGOUIGNAN, (1942), que a utilizou nos pacientes com neuralgia do trigêmio e com resultados satisfatórios. Acredita-se que a fenitoína exerce essa ação porque é uma droga que estabiliza as membranas dos neurônios.

O ácido valpróico reduziu de maneira significativa o comportamento de coçar-se nos ratos neuropáticos em nosso trabalho, repetindo os resultados de SANTOS, (1995). Acredita-se que o ácido valpróico, assim como a vigabatrina, aumenta os níveis de GABA no cérebro devido a inibição da enzima GABA-T. Existe também a hipótese de que essa droga exerça ação nos canais de potássio da membrana (PORTER e NELDRUM, 1992).

Podemos então dizer que a vigabatrina, uma das drogas responsáveis

pelo aumento dos níveis de GABA, exerce ação analgésica na dor neuropática crônica, tornando-se a partir desse trabalho mais uma opção no tratamento das síndromes neuropáticas dolorosas humana.

6 – CONCLUSÕES

Os resultados do nosso trabalho mostram as seguintes conclusões:

1. A vigabatrina exerce um efeito analgésico dose-dependente sobre a dor neuropática crônica experimental, como foi evidenciado pela depressão estatisticamente significativa do comportamento do coçar-se e pela elevação significativa do limiar aos estímulos térmicos de 40°C e 46°C, revertendo respectivamente a alodinia e a hiperalgesia quando a última estava presente.
2. A vigabatrina exerce um efeito analgésico envolvendo o sistema gabaérgico e não o sistema opióide.
3. A carbamazepina e a fenitoína são drogas que também apresentam ação analgésica nesse tipo de dor, corroborando a ação analgésica da vigabatrina como anticonvulsivante.
4. O anticonvulsivante ácido valpróico, por ser também gabaérgico, reforça o efeito analgésico do GABA.
5. Resta entretanto a lacuna de melhor dissecar o envolvimento do sistema gabaérgico através do uso de antagonistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABNT. Referências bibliográficas. NBR 6023. Rio de Janeiro, 1989.
2. 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.
3. ANGHINAH. R. OLIVEIRA, A. S. B., GABBAI, A.A. Effect of baclofen on pain in diabetic neuropathy. Muscle Nerve v. 17, n. 8, p. 958-959, 1994.
4. ARNÉR, S., MEYERSON, B. A. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain, v. 33, p. 11-23, 1988.
5. ATTAL, N., JAZAT, F., KAYSER, V., GUILBAUD, G. Further evidence for pain related- behaviors in a model of unilateral peripheral mono-neurophathy. Pain, v. 41, p. 235-251, 1990.
6. BASBAUM, A. I. Effects of central lesions on disorders produced by multiple dorsal rhizotomy in rats. Exp. Neurol. v. 42, p. 490-501, 1974.
7. BENNETT, G.J., XIE, X.K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain like those seen in Man. Pain, v.33, p.87-107, 1988.

8. BERGOVIGNAN, M. Cures neuroses de nevralgies facials essentielles pain de Diphenyl-Hydantoinate de soude. Rev. Laryngol., v. 63, p. 34-41, 1942.
9. BERNASCONI, R. KLEIN, M., MARTIN, P., CHRISTEN, P., HAFNER, T. Gamma-Vinyl GABA: Comparison of neurochemical and anticonvulsant effects in mice. J. Neural Transm., v. 72, p. 213-233, 1988.
10. BLACK, R.G. Trigeminal Pain. In: Pain and suffering, ed. B.1. Grue. Charles C. Thomas, Spring field, 111 p. 119-137, 1970.
11. BLOM. S. Trigenrinal neuralgia. Its treatment with a new anti-comvulsive drugs (G32883). Laucet., v.1, p. 839-840, 1962.
12. BONHAUS, D. W., McNAMARA, J. O. Anticonvulsant action of intranigral Gamma-Vinyl-GABA: role of noradrenergic neurotransmission. Brain Res. v. 438, p. 391-394, 1988.
13. CHAPMAN, C. R. et al., Pain measurement an overview. Pain, 22 p.1-31, 1985.
14. COLPAERT, F.C. et al. Seft- Administration of the analgesic suprofen in arthritic rats: Evidence of Mycobacterium butyricum induced arthritis as an experimental model of chronic pain. Life Sci., v. 27, p. 921-928, 1980.
15. DAVIES, H. T. O., CROMBIE, I. K. LONSOALE, M. e MACRAE, W. A.

Consensus and continuation in the treatment of chronic nerve - damage pain, Pain 47 p. 191-196, 1991.

16. DE CONNO, F., RIPAMONTI, C., SBANOTTO, A., SAITA, L., ZECCA, E., VENTAFRIDDA, V. The pharmacological management of cancer pain. Part II: The role of opioid. Ann Oncol., v. 4, p. 267, 1993.
17. 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.
18. DE CASTRO-COSTA, M., GYBELS, J., KUPERS, R., HEES, J. V. Scratching behaviour in arthritic rat: a sign of chronic pain or? Pain, v. 29, p.123-131, 1987.
19. DEFEUDIS, F. V. GABA-ergic analgesia an overview. Drugs Today, v. 22, p. 263-573, 1986.
20. DELIAGINA, T.G. et al. On the role of central program and afferent inflow in the control of scratching movements in the cat. Brain Res., v.100, p.297-313, 1975.
21. DUCKROW, R. B. TAUB. A., The effect of diphenylhydantoin on self-mutilation in rats produced by unilateral multiple dorsal rhizotomy. Exp. Neurol. v. 54, p. 33-41, 1977.
22. FROM, G. H. Clinical pharmacology of drugs used to treat head and face pain. Neurol Clin Clin Pharmacol, v. 8, p.143-151, 1990.

23. FROMM, G. H., TERRENCE, C. F., CHATTHA, A. S. Treatment of face pain with Baclofen. Trans. Am. Neurol. Assoc., v. 105, p.486-488, 1980.
24. GERMANY, A. CONTRERAS, E., VILLAR, M. A comparison of gabaergic influences on the analgésic responses to morphine and pentazocine. Gen. Pharmacol. v. 20, p.157-159, 1989.
25. GILDENBERG, Ph-L. A Devaul. R. R. O que é dor? In o paciente de dor crônica: Avaliação e Tratamento - Colina Editora, pp 15 - 26, 1985.
26. GRAM, L., LARSSON, O. M., JOHNSEN, A. H., SCHOUSBOE, A. Effects of valproate, vigabatrin and aminooxyacetic acid on release of endogenous and exogenous GABA from cultured neurons. Epilepsy Res., v. 12, p. 87-95, 1988.
27. GLYNN, C. An approach to the management of the patient with deafness and radicular pain, Pall. Med., 3 p. 13-21, 1989.
28. HASSLER, R. Central interactions of the systems of rapidly and slowly conducting pain. Adv. Neurosurg., v. 3, p. 143-156, 1975.
29. HOWE, J. F., LOESER, J. D., CALVIN, W. H. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. Pain, v. 3, p. 25-41, 1977.

30. HERMAN, R.M., D'LUZANSKY, S.C., IPPOLITO R. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. Clin. J. Pain, v. 8, p. 338 - 345, 1992.
31. IASP Committee for Research and Ethical Issues. Ethical Standards for Investigation of Experimental Pain in Animals. Pain, v.16, p.109-110, 1983.
32. JAZAT, F., GUILBAUD, G. The 'tonic' pain-related behaviour seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone. Pain, v. 44, p.97-102, 1991.
33. JUNG, M. J., LIPPERT, B., METCALF, B. W. BOHLEN, P., SCHECHTER, P. J. Y-VINYL-GABA (4-amino-cyclohex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: effects on brain GABA metabolism in mice. J. Neurochem. v. 29, p. 797-802, 1977.
34. KUPERS, R. Chronic pain: animal models and modulation by electrical brain stimulation and opioids. Katholieke Universiteit Leuven (Belgium). Leuven, 1994.
35. 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.
36. LEWIS, P. Introduction. Br. J. Clin. Pharmacol. 27:15, 1989.

37. LEONARD, R. Pain Problems in general practice. Med. J. Aust., v. 27, p. 703-705, 1981.
38. LEPPIK, I. E., WOLFF, D. L. Antiepileptic Medication Interactions. Neurol. Clin., v. 11 n. 4, p. 905-921, 1993.
39. LEVITT, M., DYSERTHESIAS and self mutilation in humans and subhumans: a review of clinical and experimental studies, Brain Res. Rev., 10 p. 247-290, 1985.
40. LEVITT, M., HEYBACH, J. P. The deafferentation syndrome in genetically blind rats: a model of the painful phantom limb. Pain. v. 10, p. 67-73, 1981.
41. LEVITT, M., LEVITT, J. H. The deafferentation syndrome in monkey: dysesthesias of spinal origin. Pain, v. 10, p.129-147, 1981.
42. LINPTON, S. Pain mechanisms and management. Br. Med. Bull., v.47, n.3, p. i-iv, 1991.
43. LIT-BUN, L. An analytical survey of the management of trigeminal neuralgia. Asian J. Med., v. 8, p. 473-481, 1972.
44. 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.
45. LOCSEY, J. D., PIERRE, K. R. Intraspinal alumina injection: the ra-

relationship between epileptiform focus, root scarring and chronic pain. Pain, v. 5, p. 245-252, 1978.

46. 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.
47. MARTINS P.I. FERRO, J.M. Atypical facial pain, ectasia of the basilar artery and baclofen: a case report. Headache, v. 29, n. 9, p.581-583, 1989.
48. MEAZACK, R., WALL, P.D. Pain Mechanisms: a new theory. Science, v. 150, p.1971, 1965.
49. MILLER, J. W., McKEON, A. C., FERRENDELLI, J. A. Functional anatomy of pentylenetetrazol and electroshock seizures in the rat brain stem. Ann. Neurol. v. 22, p. 615- 621, 1987.
50. MORTON, D.B., GRIFFITHS, P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assessment. Vet. Res. , v. 116, p. 431-436, 1985.
51. MOURA, F.E.A. Estudo comportamental- farmacológico de ratos portadores de mononeuropatia ciática compressiva crônica: um modelo animal de dor neuropática crônica. Fortaleza. Tese (Mestrado em Farmacologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará

rá, p. 119, 1995.

52. MUMFORD, J. P. A profile of vigabatrin. Br. J. Clin. Pract. v.42, suppl 1, p.7-9, 1988.
53. OCARANZA OCHOA, J., CERVANTS, A. A., MACIAS, I. V., CASILLAS, O. O., PERF-BECERRA, J. L. La carbamezepina en el tratmientt de la neuropatia diabetics: informe preliminar. Prensa Med. Mex., v. 33, p. 132-135, 1968.
54. PORTENOY, R. K., Cancer Pain: Pathophysiology and syndromes. The Lancet, 339: 1026 - 1036, 1992.
55. PORTENOY, R. K., FOLEY, K.M., INTURRISSI C.E. the nature of opioid responsiveneress and its implications for neuropapthic pain: new hipotheses derived from studies of opioid infusions. Pain, v.43, p. 273-286, 1990.
56. PORTENOY, R. K., FOLEY, K.M. Chronic use of opioid analgesics in non- malignant pain, Report of 38 Cases. Pain, v. 25, p.171-186, 1986.
57. PORTER, R.J. MELDRUM, B. S. Medicamentos antiepilépticos. In: KATZUNGED, B. J. Farmacologia básica e clínica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 248-261, 1992.
58. PORTER, R. J. WHITE, B. G. Evaluation in man. In: MELDRUM, B. S.,

- PORTER, R. J. (Eds). New anticonvulsant drugs. LONDON: Jonh Libbey, p. 49-61, 1986.
59. PALFREYMAN, M. G. SCHECTER, 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.
60. RICHENS, A. The controlled clinical trian in epilepsy. In: RICHENS, A (ed) Drug treatment Of epilepsy. Chicago: Year Book Medical Publishers p. 155-171, 1976.
61. RIMMER, E., KONGOLA., RICHEMS, A. Inhibition of the enzyme, GABA- aninotransferase in humor platelets by vigabatrin, a potential antiepileptic drug. Br. J. Clin Pharmacol., v. 25, n. 2, p. 251-259, 1988.
62. ROGAWSKI, M. A., PORTER, R. J. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promissing developmental stage compounds. Pharmacol. Rev., v. 42, p. 223-286, 1990.
63. RULL, J. A., QUIBRERA, R., GONZALES-MILLAN, H., LOZANO GASTAÑEDA, O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): A double-blind, cross-over trial. Diabetologia, v. 5, p. 215-218, 1969.
64. SAKAI, Y., NISHIJIMA, Y., MIKUNI, N., IWATA, N. An experimental

model of hyperirritability in the trigeminal skin field of the rat. Pain, v. 7, p. 147-157, 1979.

65. 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.
66. SARHAN. S., SEILER, N. Proline and proline derivatives as anticonvulsants. Gen. Pharmacol., v. 20, p. 53-60, 1989.
67. SCHECHTER, P. J. Grove, j. biochemical and pharmacological similarities and differences among four irreversible euzyne-activated GABA-T inhibitors. Brain Research Bulletin 5 (suppl-2): 627-631, 1980.
68. SELTZER, Z., DUBNER, R., SHER, Y. A model of neuro pathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerver injury. Pain, v. 43, p. 205-218, 1990.
69. SHERRINGTON, C. S. Observations on the scratch - reflex in the spinal dog. Physiology, 34: p. 1-52, London, 1906.
70. SHERRINGTON, C. S. Notes ont the scratch reflex of the cat. Q. J. Exp. Physiol., v. 3, p.213-220, 1910.

71. 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.
72. SPRUITT, B. M., VAN HOOFF, J. A. R. M., GISPEW, W.H. Etiology and neurobiology of grooming behavior. Physiol. Rev., v. 72, p.822-825, 1992.
73. 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.
74. SWERDLOW, M. Anticonvulsant drugs and chronic pain. Clin. Pharmacol., v. 7, p. 51-82, 1984
75. SWERDLOW, M. GUNDILL, J. G. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain: A comparison. Anaesthesia, v. 36, p. 11-29, 1981
76. TWITCHELL, T. E. Sensory factors in purposive movement. J. Neurophysiol., v. 17, p. 239-252, 1954.
77. THOMPSON, T. Carbamazepine therapy in trigeminal neuralgia. Arch. Neurol., v. 37, p. 699-703, 1980.
78. TOUSSI, H. SCHATZ, R. A., WASZCZAK, B. L. Suppression of methionine sulfoximine seizures by intranigral Y-VYNIL-GABA injection.

Eur. J. Pharmacol., v. 137, p. 261-264, 1987.

79. WALL, P. D., DEVOR, M., INBAL, R., SCADDING, J. W., SCHONFELD, D., SELTZER, Z., TOMKIEWICZ, M. M. Autotomy following peripheral nerver lesions: experimental anesthesia dolorosa. Pain. v. 7, p.103-113, 1979.
80. WALL P. D., GUTNICK, M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Exp. Neurol. v. 43, p. 580-593, 1974.
81. WALL, P. D., SCADDING, J. W., TOMKIEWICZ, M. M. The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. Pain. v. 6, p.175-182, 1979.
82. WIESENFELD, Z., HALLING, R. G. Sress- related pain behavior in rats with peripheral nerver injuries. Pain. v. 8, p. 279-284, 1980.
83. WIESENFELD, Z., LINDBLOM, U., Behavioral and electrophysiological effects of vearious types of peripheral nerve lesions in the rat: a comparison of possible models for chronic pain. Pain. v. 8, p. 285-298, 1980.
84. WITHRINGTON, R. H. e WYNN PARRY, C. B. The management of painful peripheral nerve disorders, j. Hand Surg. (Br.), p B p. 24-28, 1984.

ANEXOS

Comportamento									media	Padrão	EPM
	01	02	03	04	05	06	07	08			
ED	106	8	215	15	114	192	89	34	96,62	77,45	27,38
R	122	50	21	96	46	93	102	71	75,12	34,01	12,02
S	1298	1254	1191	1325	1265	1116	1363	1100	1239,00	95,54	33,78
RS	13	0	58	85	45	113	98	98	63,75	41,82	14,78
SD	8	20	9	5	4	6	0	9	7,62	5,82	2,06
SE	12	27	13	3	2	3	0	8	8,50	8,86	3,13
G	196	437	214	178	214	145	114	412	238,75	119,76	42,34
F	45	13	79	93	110	132	43	68	72,87	38,9	13,75

TABELA 01 - Grupo de ratos normais (grupo controle I), observados na 12ª semana durante 30 minutos e anotados o tempo que cada animal passou executando cada comportamento. O tempo escrito está em segundos. As abreviações utilizadas nesta tabela está descrita abaixo e serão usadas em todas as outras tabelas que descrevem o tempo de cada comportamento.

ED: alimenta-se

R: empenhar-se

S: cheirar / correr / andar
(exploratório)

RS: dormir / descansar

SD: coçar-se a direita

SE: coçar-se a esquerda

G: limpar-se

F: congelar-se

EPM: erro padrão da média

Comportamento	Rato	media	Padrão	L.I. III							
	01	02	03	04	05	06	07	08			
ED	108	98	35	0	30	68	0	0	42,37	44,16	15,61
R	107	40	72	69	61	0	44		51,62	33,23	11,74
S	972	1438	1445	1209	1221	1083	1178	1473	1252,37	183,58	64,90
RS	138	0	0	0	0	183	194	41	69,50	87,18	30,82
SD	15	4	14	6	1	0	12	15	8,37	6,34	2,24
SE	3	5	12	2	10	12	10	8	7,75	3,95	1,40
G	149	67	195	347	427	254	144	214	224,62	116,40	41,15
F	306	148	27	167	50	200	219	29	143,25	100,92	35,68

TABELA 02 - Grupo de ratos ficticiamente operados (grupo controle II). Os valores da tabela são os valores encontrados na 12ª semana de observação. As observações aconteciam durante 30 minutos e eram anotadas o tempo que cada animal passou executando cada comportamento. O tempo está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Média	Desvio Padrão	EPM
ED	0	10	23	14	0	0	52	0	0	05	10,40	16,57	5,24
R	12	11	09	15	0	5	0	0	3	07	6,20	5,47	1,73
S	720	940	885	933	715	997	970	915	889	957	892,10	98,21	31,05
RS	443	215	209	320	412	189	88	95	112	220	232,38	112,36	35,53
SD	93		68	98	65	103	98	53	65	99	81,70	18,33	5,79
SE	55	56	65	53	53	98	104	45	58	85	67,20	20,76	6,56
G	340	258	360	290	285	198	229	265	285	263	277,30	47,60	15,05
F	137	235	181	77	270	210	259	427	388	164	234,80	108,12	34,19

TABELA 03 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico). Os valores da tabela são os valores encontrados na 4ª semana após a compressão do nervo ciático. As observações aconteciam durante 30 minutos e eram anotadas o tempo que cada animal passou executando cada comportamento. O tempo está escrito em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Média	Desvio Padrão	EPM
ED	07	0	10	24	0	58	0	0	7	0	7,30	9,80	3,10
R	0	12	0	25	39	44	32	23	23	14	21,20	14,94	4,72
S	714	940	540	640	833	844	639	414	640	741	694,50	154,88	48,98
RS	448	412	512	243	214	312	505	649	395	453	414,30	131,57	41,60
SD	135	114	187	149	98	143	112	99	149	85	127,10	31,04	9,81
SE	98	102	93	125	102	58	53	68	58	67	82,40	24,58	7,77
G	305	154	428	496	400	129	294	472	316	195	318,90	130,26	41,19
F	93	66	114	98	114	212	165	75	212	245	139,40	65,15	20,28

TABELA 04 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico). Os valores da tabela são os valores encontrados na 8ª semana após a compressão do nervo ciático. As observações aconteciam durante 30 minutos e eram anotadas o tempo que cada animal passou executando cada comportamento. O tempo está escrito em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Média	Padrão	EPM
ED	0	0	40	53	65	0	71	0	0	0	22,90	30,60	9,67
R	0	43	63	74	25	53	11	12	27	21	32,90	24,35	7,70
S	699	1129	898	944	933	913	557	613	700	799	808,60	180,28	57,01
RS	593	93	224	180	270	254	601	612	365	466	365,80	190,99	60,39
SD	159	105	209	125	72	139	111	97	149	147	131,30	38,38	12,13
SE	160	56	87	86	32	138	104	34	93	90	88,00	40,89	12,93
G	346	319	322	281	280	123	245	238	254	134	254,20	74,99	23,71
F	43	55	224	55	120	120	98	194	290	242	144,10	87,6	27,71

TABELA 05 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico). Os valores da tabela são os valores encontrados na 12^a semana após a compressão do nervo ciático. As observações aconteciam durante 30 minutos e eram anotadas o tempo que cada animal passou executando cada comportamento. O tempo está escrito em segundos.

Comportamento	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	Media	Padrão	...
ER	28	3	0	0	60	18	16	23	28	20	19,60	17,77	6,19
R	15	26	13	17	22	20	15	20	18	15	18,10	3,95	1,25
S	1123	950	806	716	894	746	769	790	804	824	842,20	119,96	37,93
RS	244	372	248	643	365	360	243	326	322	256	337,90	119,47	37,78
SD	33	37	43	50	28	26	18	13	18	25	29,10	11,74	3,71
SE	34	28	30	38	25	16	20	12	19	33	25,50	8,54	2,70
G	199	243	300	200	120	256	232	216	199	249	219,36	45,76	14,47
F	124	151	360	136	286	358	487		392	378	307,20	127,46	40,30

TABELA 06 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados vigabatrina numa dose de 1 mg/kg/pv na 13ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração de 1 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato	media	Padrão	L.I.M									
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10			
ER	0	0	0	0	10	5	0	8	7	6	3,10	3,98	1,26
R	10	11	8	30	11	53	47	33	23	15	24,10	16,18	5,11
S	854	615	651	1008	1025	795	793	865	817	997	842,00	141,02	44,59
RS	491	866	929	272	391	359	395	412	467	398	498,00	219,10	69,28
SD	49	33	35	49	38	67	47	33	35	25	41,10	12,04	3,80
SE	37	10	12	11	13	43	16	18	27	20	20,07	11,43	3,61
G	309	217	124	403	281	309	288	309	287	238	276,50	72,81	23,02
F	50	48	41	27	31	169	214	122	137	101	94,00	65,00	20,55

TABELA 07 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados vigabatrina na dose de 5 mg/kg/pv na 13ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração de 5 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	media	Padrão	CVI
ER	14	21	10	25	9	22	15	10	14	13	15,30	5,54	1,75
R	19	22	13	11	2	22	18	18	20	18	16,30	6,12	1,94
S	456	869	862	541	647	827	785	815	869	793	746,70	146,42	46,30
RS	854	388	300	615	777	392	489	510	398	413	513,30	181,34	57,34
SD	40	46	16	25	18	35	18	15	18	20	25,10	11,15	3,53
SE	8	11	0	19	8	16	16	22	23	16	13,90	7,14	2,25
G	150	244	198	343	184	235	243	198	222	263	228,00	52,53	16,61
F	256	199	401	221	155	251	219	212	236	254	240,40	64,11	20,27

TABELA 08 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados vigabatrina na dose de 10 mg/kg/pv na 13ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração de 10 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Media	Padrão	EFIM
ER	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,20	10,11	3,20
R	10	34	53	0	19	12	9	11	18	12	17,80	15,17	4,80
S	1311	1369	1190	957	918	1091	1087	950	983	1014	1087,00	156,69	49,51
RS	178	63	61	589	514	360	250	320	297	312	294,40	171,21	54,14
SD	10	0	0	10	2	8	0	0	0	4	3,40	4,32	1,37
SE	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,40	1,26	0,40
G	193	275	322	177	272	252	314	320	302	297	272,40	51,38	16,25
F	62	59	174	67	77	77	140	199	200	161	121,60	58,88	18,62

TABELA 09 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados vigabatrina na dose de 20 mg/kg/pv na 13ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração de 20 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Media	Padrão	EFIM
ED	4	2	0	0	0	3	3	0	4	4	2,00	1,82	0,57
R	82	49	5	0	10	67	41	25	41	53	37,30	27,12	8,57
S	1240	948	617	751	1066	1221	951	1114	1076	928	991,20	196,57	62,16
RS	115	313	798	872	323	240	411	318	323	412	412,36	226,46	71,61
SD	13	55	16	17	24	17	12	15	15	12	19,60	12,91	4,08
SE	66	39	14	3	34	13	16	9	15	9	21,80	19,14	6,05
G	191	186	176	77	192	163	203	181	168	208	174,50	37,07	11,72
F	89	208	174	80	151	76	163	138	158	174	141,10	44,96	14,22

TABELA 10 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados ácido valpróico na dose de 15 mg/kg/pv na 14ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração de 15 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Rato 07	Rato 08	Rato 09	Rato 10	Media	Padrão	CFM
ED	19	19	137	60	13	25	16	14	19	10	33,20	33,12	12,37
R	10	0	55	17	47	28	23	17	24	32	29,25	29,47	9,32
S	1085	1042	867	920	1263	1085	1053	1213	1222	1185	1093,50	130,69	41,33
RS	120	283	180	180	79	110	95	117	185	115	146,40	60,97	19,28
SD	17	0	10	25	23	18	16	10	9	12	14,00	7,36	2,32
SE	10	4	3	0	12	10	8	10	10	17	8,40	4,90	1,55
G	266	417	417	392	154	305	303	195	182	186	281,70	101,62	32,13
F	273	44	131	206	209	309	286	224	149	246	207,70	80,63	25,49

TABELA 11 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados carbamazepina na dose de 10 mg/kg/pv na 15ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 15 minutos após a administração de 10 mg/kg/pv durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato	Rato	Rato	Rato	Rato	06	07	08	09	10	Média	Padrão	
	01	02	03	04	05								
ER	119	5	104	92	16	151	35	63	72	18	67,50	49,06	15,51
R	67	42	4	34	34	5	8	26	35	42	29,70	19,75	6,24
S	770	909	1194	843	971	566	776	983	883	895	879,00	163,78	51,79
RS	197	592	200	678	493	651	592	514	476	572	496,50	169,67	53,65
SD	15	6	4	10	31	45	17	15	30	18	18,72	12,11	3,83
SE	35	35	0	1	4	11	9	8	15	9	12,70	12,58	3,98
G	441	156	261	138	224	364	333	129	211	178	243,50	105,12	33,24
F	59	55	33	4	38	7	30	62	78	68	43,40	25,21	7,97

TABELA 12 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados fenitoína na dose de 5 mg/kg/pv na 16ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 60 minutos após a administração de 5 mg/kg/pv de fenitoína durante os 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

Comportamento	Rato 01	Rato 02	Rato 03	Rato 04	Rato 05	Rato 06	Média	Padrão	EPM
ED	0	45	0	10	35	5	15,83	19,34	7,89
R	8	36	6	12	12	0	12,33	12,42	5,07
S	671	988	1270	1253	880	1107	1028,16	230,81	94,22
RS	674	250	289	179	518	422	388,66	185,67	75,79
SD	16	22	4	1	0	0	7,16	9,47	3,86
SE	11	5	1	0	0	0	2,83	4,44	1,81
G	198	249	84	168	147	111	159,50	59,62	24,33
F	222	205	207	197	208	160	199,83	21,12	8,62

TABELA 13 - Grupo de ratos operados (grupo cirúrgico) e administrados 20 mg/kg/pv vigabatrina e 2,5 mg/kg/pv de Naloxona 75 minutos após a 20ª semana após a compressão do nervo ciático. Os animais foram observados 90 minutos após a administração da vigabatrina essas observações perduram pelos 30 minutos subsequentes. O tempo que cada animal passou executando cada comportamento está anotado em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	15	5	5
2	15	15	4	6
3	15	15	7	3
4	15	15	6	4
5	14	15	3	5
6	15	15	4	4
7	15	15	5	3
8	15	15	4	4
MÉDIA	14,88	15	4,78	4,25
DESVIO PADRÃO	0	0	1,28	1,03
EPM	0	0	0,45	0,36

TABELA 14 - Teste térmico do grupo normal (grupo controle I) na 12ª semana de observação. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	15	4	4
2	15	15	5	5
3	15	15	7	3
4	15	15	4	4
5	15	15	3	4
6	15	15	5	5
7	15	15	5	6
8	15	15	4	5
MÉDIA	15	15	4,62	4,50
DESVIO PADRÃO	0	0	1,18	0,92
EPM	0	0	0,42	0,33

TABELA 15 - Teste térmico dos ratos pseudo-cirúrgico (grupo controle II) na 12^a semana de observação. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	9	10	5	4
2	8	8	3	3
3	8	8	3	4
4	10	10	2	2
5	11	9	5	4
6	8	11	7	5
7	7	11	4	4
8	8	8	3	2
9	9	7	2	2
10	8	8	2	3
MÉDIA	8,60	9	3,60	3,30
DESVIO PADRÃO	1,17	1,41	1,64	1,05
EPM	0,37	0,44	0,52	0,33

TABELA 16 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) na 4ª semana após a compressão do nervo ciático. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	8	8	3	3
2	10	9	2	3
3	9	8	3	5
4	8	10	3	3
5	7	11	4	4
6	8	11	3	2
7	8	9	4	4
8	9	11	3	4
9	10	11	4	3
10	11	10	2	2
MÉDIA	8,80	9,80	2,80	3,30
DESVIO PADRÃO	1,23	1,22	1,22	0,94
EPM	0,38	0,38	0,38	0,30

TABELA 17 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) na 8ª semana após a compressão do nervo ciático. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	8	10	5	4
2	10	7	7	5
3	12	9	2	5
4	6	13	5	5
5	8	10	2	4
6	10	11	3	4
7	8	8	3	5
8	7	8	4	4
9	7	10	4	3
10	5	10	2	5
MEDIA	8,10	9,60	3,70	4,40
DESVIO PADRÃO	2,07	1,71	1,64	0,69
EPM	065	0,54	0,52	0,22

TABELA 18 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) na 12^a semana após a compressão do nervo ciático. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	10	12	4	7
2	8	12	5	6
3	10	10	5	8
4	7	9	3	9
5	9	10	5	6
6	12	11	5	5
7	8	7	7	7
8	7	10	5	5
9	9	8	4	5
10	8	8	5	3
MÉDIA	8,80	9,70	4,80	6,10
DESVIO PADRÃO	1,55	1,70	1,03	1,72
EPM	0,48	0,54	0,32	0,55

TABELA 19 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 1 mg/ kg/pv de vigabatrina. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	8	10	5	7
2	10	9	7	7
3	11	11	5	4
4	10	8	5	5
5	8	8	7	6
6	7	13	8	9
7	12	12	7	7
8	7	11	7	11
9	8	9	8	10
10	9	11	5	4
MÉDIA	9,00	10,20	6,40	7,00
DESVIO PADRÃO	1,69	1,69	1,26	2,40
EPM	0,53	0,53	0,40	0,76

TABELA 20 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 5 mg/kg/pv de vigabatrina. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	15	4	8
2	13	14	9	11
3	11	12	5	4
4	15	15	10	12
5	8	9	8	13
6	10	14	7	9
7	11	14	10	9
8	15	15	12	11
9	12	13	10	9
10	11	12	7	9
MÉDIA	12,10	13,30	8,20	9,50
DESVIO PADRÃO	2,37	1,88	2,48	2,50
EPM	0,75	0,59	0,78	0,79

TABELA 21 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 10 mg/kg/pv de vigabatrina. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	10	11	10	11
2	12	15	11	10
3	15	15	10	11
4	15	15	8	9
5	14	15	10	10
6	15	15	7	9
7	13	15	10	11
8	15	12	9	9
9	12	14	10	7
10	9	14	7	7
MÉDIA	13,00	14,10	9,20	9,40
DESVIO PADRÃO	2,21	1,45	1,39	1,50
EPM	0,69	0,46	0,44	0,47

TABELA 22 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 20 mg/kg/pv de vigabatrina. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	12	10	11
2	8	9	7	8
3	9	10	11	8
4	8	8	8	11
5	15	11	8	8
6	13	11	10	7
7	13	8	7	7
8	12	9	9	8
9	7	9	8	9
10	10	11	7	10
MÉDIA	11,00	9,81	8,50	8,70
DESVIO PADRÃO	2,98	1,33	1,43	1,49
EPM	0,94	0,42	0,45	0,47

TABELA 23 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 15 mg/kg/pv de ácido valpróico. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	10	15	7	8
2	15	15	8	5
3	10	15	9	5
4	15	15	2	3
5	8	7	5	7
6	15	15	9	13
7	10	15	9	5
8	12	15	7	7
9	15	15	10	12
10	14	13	3	8
MÉDIA	12,40	14,00	6,90	7,09
DESVIO PADRÃO	2,71	2,53	2,72	3,08
EPM	0,85	0,80	0,86	0,97

TABELA 24 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 10 mg/kg/pv de carbamazepina. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	15	9	9
2	15	15	9	8
3	14	15	7	9
4	14	13	8	8
5	8	13	8	10
6	12	15	10	11
7	9	15	8	9
8	14	13	7	8
9	12	14	10	9
10	12	12	9	10
MÉDIA	12,50	14,00	8,50	9,10
DESVIO PADRÃO	2,41	1,15	1,08	0,99
EPM	0,76	0,36	0,34	0,31

TABELA 25 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 5 mg/kg/pv de fenitoína. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C logo após os 30 minutos de observação. O tempo está anotado na tabela em segundos.

RATOS	40°C		46°C	
	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1	15	15	9	9
2	15	15	10	8
3	15	15	11	9
4	15	15	9	10
5	15	15	12	8
6	15	15	12	11
MÉDIA	15	15	10,50	9,16
DESVIO PADRÃO	0	0	1,37	1,16
EPM	0	0	0,56	0,47

TABELA 26 - Teste térmico dos ratos do grupo cirúrgico (grupo experimental) com 20 mg/kg/pv de vigabatrina e 2,5 mg/kg/pv de naloxana. Tempo de retirada das patas traseiras direita e esquerda mergulhadas nas temperaturas de 40°C e 46°C. O tempo está anotado na tabela em segundos.