

ENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS OPIÓIDE E CANABINÓIDE NA ANALGESIA INDUZIDA PELA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA CRÔNICA DO CÓRTEX INSULAR DE RATOS COM NEUROPATIA PERIFÉRICA

¹Gonçalves, E. S., ¹Alonso Matielo, H.; ¹Freitas, M. C.; ² Ciampi de Andrade, Daniel; ² Teixeira, Manoel Jacobsen; ¹Dale, C. S.

¹ Laboratório de Neuromodulação da Dor do Departamento de Anatomia do ICB/USP; ² Departamento de Neurologia da FMUSP- São Paulo-SP.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

- A estimulação elétrica encefálica é uma alternativa para o tratamento de síndromes dolorosas refratárias mas apenas 50% dos pacientes se beneficia da estimulação dos alvos hoje existentes (FONTAINE et al., 2009)
- O córtex insular possui conexões com a via descendente analgésica da dor e é o local onde a sensação dolorosa é interpretada por sua intensidade, tornando-o um alvo potencial para o tratamento da dor crônica (Peyron et al., 1988).
- Dados do nosso grupo demonstram que uma única sessão de Estimulação Elétrica do Córtex Insular (EECI) induz antinocicepção em ratos submetidos a um modelo de dor neuropática, sendo esse efeito dependente de receptores opióides e canabinóides do tipo I (CB1R) (Dimov et al., 2017; submitted).
- OBJETIVOS:** Avaliar a eficácia da EECI em modelo experimental de neuropatia dolorosa em ratos, no que se refere à duração do efeito antinociceptivo e envolvimento dos sistemas opióide e canabinóide

METODOLOGIA

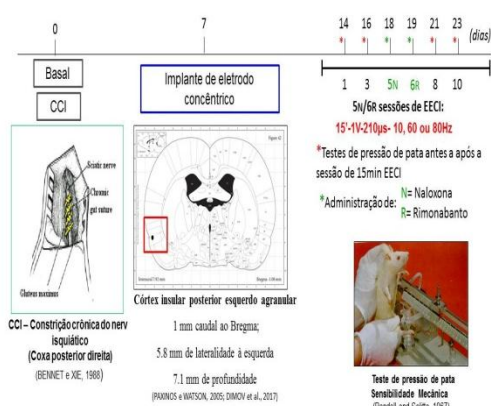


Figura 1. Delineamento metodológico. Para este trabalho, foram utilizados ratos machos, Sprague Dawley (280g-340g; CEUA-ICB/USP 37/2017).

- Análise do posicionamento do eletrodo:** a confirmação da posição do eletrodo implantado no córtex insular foi feita através da análise de corte histológico corado pelo método de Nissl.
- Análise Estatística :** dados analisados por Análise de Variância (ANOVA) , de duas vias com pós teste de Bonferroni, e/ ou teste t não pareado. Índice de significância considerado $p < 0,05$, calculados com software GraphPadInstat™/GraphPad Software V2.01©, 1990-1993.

Apoio Financeiro



RESULTADOS

1- A EECI repetida induz antinocicepção em ratos com neuropatia periférica por um período de 48h

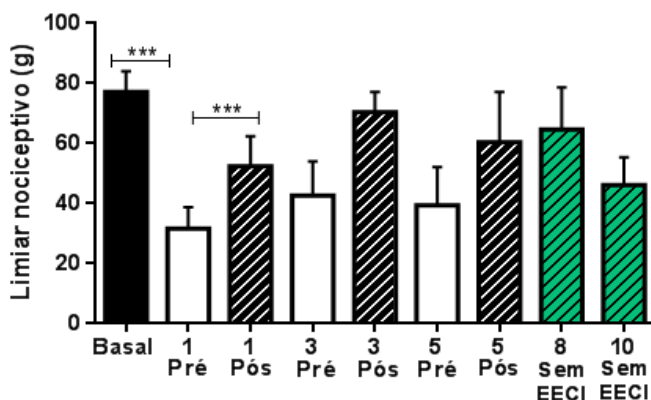


Figura 2. Efeito da EECI repetida sobre a hiperalgesia mecânica. Foram aferidas medidas basais- basal- de resposta ao estímulo mecânico (16g/s). Os animais (n=6), foram estimulados durante seis dias consecutivos, sendo aferidas medidas nociceptivas ao primeiro (DIA 1), terceiro (DIA 3); quinto (DIA 5). No sétimo dia (DIA 7) os animais não foram estimulados, voltando a serem estimulados pela última vez no oitavo (DIA 8). No décimo dia (DIA 10) as medidas nociceptivas foram aferidas, demonstrando que o efeito da EECI repetida foi capaz de gerar antinocicepção mecânica por 48h. Resultados analisados por ANOVA de duas vias e representados por média ± erro padrão; $p < 0,05$.

2- Receptores opióides estão envolvidos na antinocicepção induzida pela EECI

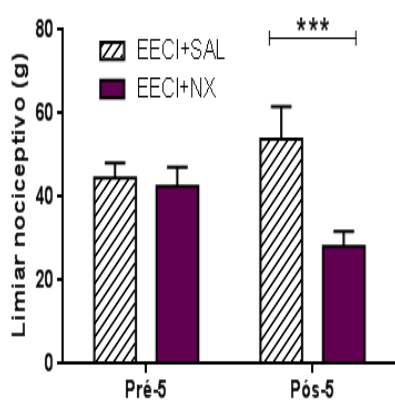


Figura 3. Teste com Naloxona. Ao quinto dia de estimulação, os animais receberam salina (grupo controle-EECI+SAL; n=6) ou Naloxona-antagonista inespecífico de receptores opióides (2 mg/kg em salina, intraperitoneal) 30 min antes do teste de sensibilidade mecânica (EECI+NAL; n=7). Resultados analisados por ANOVA de duas vias e representados por média ± erro padrão; $p < 0,05$.

3- Receptores canabinóides do tipo 1 estão envolvidos na antinocicepção induzida pela EECI

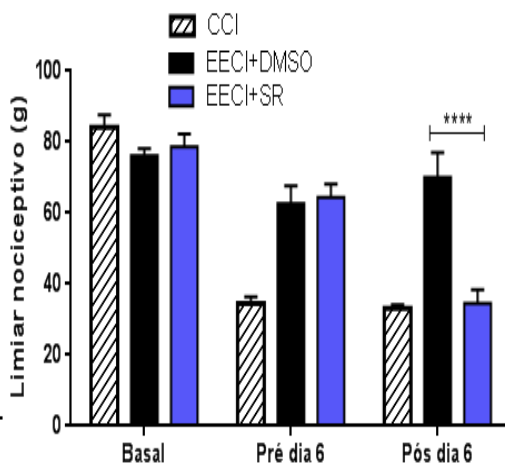


Figura 4. Teste com SR141716A. Ao sexto dia de estimulação, os animais receberam Dimetilsulfóxido (DMSO) 80% (grupo controle- EECI+DMSO; n=10) ou SR141716A- um antagonista para receptores canabinóides tipo 1 (1 mg/kg em DMSO 80%, intraperitoneal), 40 min antes do teste de sensibilidade mecânica (EECI+SR; n=13) 40 min antes do teste de sensibilidade mecânica. Resultados analisados por ANOVA de duas vias e representados por média ± erro padrão; $p < 0,05$.

CONCLUSÕES

- A EECI induz antinocicepção em ratos com neuropatia periférica por um período de 48h.
- Este efeito envolve a participação de receptores opióides e canabinóides tipo 1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peyron, R., et al. *Pain* 62.3 (1995): 275-286.
- Bennett, G. J. e Xie, Y. K. *Pain*, v. 33, n. 1, p. 87-107, 1988.
- (Dimov et al., 2017, submitted).
- Fonoff, E.T. et al. *Behav Brain Res*, v. 196, n 1, p. 63-70, 2009.
- Fontaine D, et al. *J Neurosurg*. 2009; 110(2):251-6.
- Paxinos, g.W.; Watson, c. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: CA: Academic Press, 2005.