

EFEITOS DA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA COM O USO DO ETNA EM RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO DE NEURALGIA TRIGEMINAL

Lilian Gomes Cremasco¹; Matheus Amorim Correia da Silva²; Stella Regina Presaniuk de Araújo³; Jonanthan Keruak Andrade Holanda⁴; Fabiano Vasconcelos⁵; Etiane Micheli Meyer Callai⁶

1. Estudante do curso de Odontologia; e-mail: lilicremasco@yahoo.com.br
2. Estudante do curso de Odontologia; e-mail: amorim.csilva@gmail.com
3. Estudante do curso de Odontologia; e-mail: presaniuk@gmail.com
4. Estudante do curso de Odontologia; e-mail: keruakandrade@hotmail.com
5. Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: dr.vasconcelos@ig.com.br
6. Cirurgião dentista

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da neuralgia do trigêmeo ainda não está completamente esclarecida e existem controversas sobre suas causas. Muitas teorias tentam explicar a fisiopatologia, mas até o momento nenhuma delas esclarece as causas e os aspectos clínicos desta condição. O processo de desmielinização é considerado o mecanismo mais aceito (ALVES *et al*, 2004). O diagnóstico da neuralgia trigeminal é complexo, fundamenta-se na história clínica, no modo de apresentação, localização, padrão, fatores de melhora e piora e os sinais e sintomas associados, relatados no exame clínico minucioso. Devem ser cuidadosamente analisados antes de serem validados; resultados de exames complementares, radiografias, tomografia computadorizada, ressonância magnética; avaliação oftalmológica, otorrinolaringológica, odontológica e os resultados de testes de bloqueios de anestésicos (QUESADA, *et al*, 2005). O tratamento da neuralgia trigeminal é paliativo, visto que não existe cura para essa condição. A terapia medicamentosa é considerada o tratamento de primeira escolha. Existe a possibilidade de tratamentos cirúrgicos, mas somente deve ser considerado quando o paciente não responda ou venha a se tornar refratário a terapia medicamentosa. O anticonvulsivante carbamazepina é considerado o fármaco de primeira escolha no tratamento da neuralgia trigeminal, entretanto, os efeitos colaterais e a eventual perda de eficácia têm estimulado a pesquisa de outros fármacos (ALVES *et al*, 2004). Esta pesquisa tem por finalidade testar a eficácia de analgesia de um fármaco antineurítico, com o nome comercial ETNA, no tratamento da neuralgia trigeminal. O estudo será realizado em ratos Wistar, submetidos a um modelo cirúrgico de dor neuropática orofacial, avaliando a alodinia mecânica com o teste de sensibilidade Von Frey (ALVES *et al*, 2004).

OBJETIVOS

A presente pesquisa tem como objetivo testar a eficácia de analgesia do fármaco ETNA no tratamento da neuralgia trigeminal.

METODOLOGIA

- **Cirurgia**

O acesso cirúrgico se deu por uma incisão intraoral na maxila em fundo de sulco gengivojugal no lado esquerdo, distante (0,5) mm da inserção do primeiro molar superior, se estendendo ao longo do fundo de sulco vestibular por cerca de um (1) cm no sentido anterior (CALLAI, 2016). Os tecidos foram divulsionados e o nervo infraorbitário exposto e isolado. Foi realizada uma ligadura com finalidade de constrição, utilizando fio seda 4-0. Após a realização das ligaduras, a incisão foi suturada com fio vicryl 5-0 (CALLAI, 2016). Os animais foram mantidos em incubadora aquecida até a recuperação da anestesia. Após a cirurgia, foi administrado cloridrato de tramadol (5mg/kg i.p.) em intervalo de 12 horas nas primeiras 24 horas para alívio da dor, minimizando o desconforto dos animais (CALLAI, 2016). O mecanismo sugerido para instalação da dor neuropática trigeminal envolve a lesão mecânica nas fibras do nervo infraorbitário em consequência da constrição do fio. O procedimento cirúrgico desencadeia reação inflamatória pela liberação de mediadores inflamatórios na região afetada considerando vasos, células epiteliais e conjuntivas (CALLAI, 2016).

- **Método Von Frey**

Foi realizado teste basal em todos os animais com o método Von Frey, randomização e divisão dos grupos através de estatística, com média total aproximada entre os grupos. Após o procedimento cirúrgico, esperado o tempo corrido de 14 dias, realizou-se o teste comportamental de sensibilidade Von Frey no primeiro dia do tratamento e repetido imediatamente após a última sessão de tratamento e 24 horas após a última sessão do tratamento, respectivamente no 15^o, 22^o e 23^o dia após o procedimento cirúrgico.

- **Tratamento- ETNA**

ETNA é um fármaco composto pelos ribonucleotídeos pirimidínicos CMP e UTP, extraídos a partir de RNA degradado por uma ribonuclease pancreática e ligados a radicais de sódio. Seu papel farmacológico consiste na sua integração às vias metabólicas de síntese de bainha de mielina e da membrana celular neural como molécula de transferência, como precursores de RNA neural e como agonistas de receptores P2Y neurais, principalmente em situações de síntese bioquímica intensificada, como, por exemplo, durante processos degenerativos (ETNA). O tratamento com o fármaco ETNA, se deu pela administração por gavagem na dose de 0.20mg/kg, calculado pela dose de maior valor, que é a do fosfato dissódico de citidina, administrado uma vez ao dia. Esse método foi realizado no pós-operatório, do 15^o dia ao 22^o dia.

- **Análises Histológicas**

Coleta do material: Partes de tecido são retiradas com o auxílio de um bisturi, pinça ou lâmina. O objetivo final é a obtenção de uma camada fina que possa ser analisada em um microscópio óptico. (TIMM, 2005). O nervo infraorbital foi dissecado, fixado em substância preparada à base de formaldeído, encaminhada para a confecção das lâminas, na técnica de coloração HE e posteriormente, encaminhado para leitura e interpretação dos resultados.

DISCUSSÃO

O acesso cirúrgico intraoral e a lesão mecânica nas fibras do nervo infraorbitário em consequência da constrição com fio, inicialmente desencadeiam reação inflamatória pela liberação de mediadores inflamatórios na região afetada, considerando as estruturas presentes, como vasos, células epiteliais e conjuntivas. Desencadeiam um período inicial de reação inflamatória e conseqüentemente dor inflamatória. Esse processo inflamatório sofre resolução durante o período de 14 dias, observados nos ratos dos grupos Sham cirurgia. No entanto, os animais submetidos ao modelo de dor neuropática, permanecem com dor decorrente do estímulo constante da pressão exercida pelo fio de sutura nas fibras nervosas. A pressão exercida pelo fio causa danos à bainha de mielina induzindo constante liberação de glutamato. A liberação intensa e sustentada de glutamato leva a maior sensibilidade dos neurônios, facilitando o processo nociceptivo, surgindo a hiperalgesia detectada no teste de sensibilidade Von Frey. A realização do protocolo I permitiu determinar o período de estabelecimento da dor neuropática separando-a do período da dor inflamatória. O período de tempo de 14 dias permitiu de forma mais segura evitar a sobreposição de informações nociceptivas inflamatórias e neuropáticas que se sucedem após a intervenção no modelo cirúrgico.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir, de acordo com os objetivos que; sobre o modelo de neuralgia trigeminal de Imamura et al, 1997, adaptado por Callai, 2016: Necessita de 14 dias para ser instalado, pois antes deste período não é possível determinar se a resposta nociceptiva é de origem inflamatória, decorrente do procedimento cirúrgico, ou neuropática, decorrente da constrição do nervo. Não perdura por mais de 22 dias. Sobre o tratamento realizado com o fármaco ETNA para tratar a dor neuropática: aumentou o limiar nociceptivo mecânico em ratos submetidos ao modelo de dor adotado. Ou seja, o ETNA foi sensivelmente eficaz na redução da sintomatologia dolorosa, conforme observado nos testes de sensibilidade nociceptiva com o Von Frey. Os processos degenerativos que podem ser observados no gânglio são mais evidentes no corpo celular. Ele torna-se mais volumoso, por conta do desequilíbrio osmótico e o citoplasma perde a afinidade pelo corante básico (cromatólise), tornando-o mais pálido. Esse fato se deve a desagregação do retículo endoplasmático rugoso.

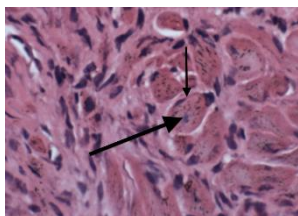


Foto micro gráfica do gânglio, evidenciando o corpo celular de alguns neurônios sensitivos com afinidade normal ao corante, indicando pouca ou nenhuma alteração degenerativa (seta grande). Ao redor do corpo celular podem ser observadas células satélites (seta pequena). (H.E 1000X). Grupo SDE 30.

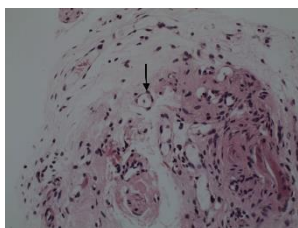


Foto micro gráfica do gânglio, evidenciando o corpo celular de alguns neurônios sensitivos com afinidade normal ao corante, indicando alterações degenerativas (cromatólise) (seta grande). (H.E 1000X). Grupo D 27.

Conclui-se que o modelo adotado foi eficaz no estabelecimento de dor neuropática, simulando a neuralgia trigeminal secundária após 14 dias, sabendo-se que, após esse período não existe mais a presença de dor inflamatória decorrente da cirurgia. A abordagem proposta nesta pesquisa é de grande relevância por fornecer subsídios para a pesquisa pré-clínica da neuralgia trigeminal, o que é fundamental para o avanço científico na busca por melhores terapias.

REFERÊNCIAS

ALVES, T. C. A.; AZEVEDO, G. S.; CARVALHO, E. S. **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rba/v54n6/en_v54n6a15.pdf Acesso em: 21 de jan. 2018.

CALLAI, E. M. M. **IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA RESPOSTA COMPORTAMENTAL E NEUROQUÍMICA DE RATOS SUBMETIDOS A UM MODELO DE NEURALGIA TRIGEMINAL**. Porto Alegre, 2016. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/147877/001000765.pdf?sequence=1>. Acesso em: 06 de Jan. 2018.

ETNA. LABORATÓRIO GROSS

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16198162016&pldAnexo=3373318. Acesso em: 20 de jan. 2018.

GUSMÃO, S.; CASTRO, A. B.; **NEURALGIA DO TRIGÊMEO**. 1. Ed. Di Livros Editora Ltda. Rio de Janeiro, 2010.

IMAMURA Y.; KAWAMOTO H.; NAKANISHI O.; **CHARACTERIZATION OF HEAT-HIPERALGESIA IN NA EXPERIMENTAL TRIGEMINAL NEUROPATHY IN RATS**. Exp Brain Res (1997) 116:97–103. Disponível em: <file:///C:/Users/Lilian/Downloads/Characterizationofheat-hyperalgesiainanexperimentaltrigeminalneuropathyinrats.pdf>. Acesso em: 16 de jan. 2018.

QUESADA, A. T.; BAPTISTA, C. E.; PEDROSO, D. S.; FLORES, L. **NEURALGIA**

TRIGEMINAL – DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO. Revista Dentística on line – ano 5, número 11, janeiro / junho, 2005. Disponível em: <http://www.ict.unesp.br/disciplina/anatomia/nevralgia%20trigeminal%20-%20QUESADA%20-%20BRASIL.pdf>. Acesso em: 10 de jan. 2018.

TIMM, L. L. **TÉCNICAS ROTINEIRAS DE PREPARAÇÃO E ANÁLISE DE LÂMINAS HISTOLÓGICAS**. Caderno La Salle XI, Canoas, v.2, nº 1, 231 - 239, 2005. Disponível em: [http://docente.ifsc.edu.br/leandro.parussolo/MaterialDidatico/C%C3%A2mpus%20Lages/T%C3%A9cnico%20em%20Biotecnologia/Histofisiologia%20Animal/t%C3%A9cnicas%20histol%C3%B3gicas\(2\).pdf](http://docente.ifsc.edu.br/leandro.parussolo/MaterialDidatico/C%C3%A2mpus%20Lages/T%C3%A9cnico%20em%20Biotecnologia/Histofisiologia%20Animal/t%C3%A9cnicas%20histol%C3%B3gicas(2).pdf). Acesso em: 04 de mar. 2018.