



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) NA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM RATOS**

MAYRA ZANCANARO

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) NA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM RATOS**

MAYRA ZANCANARO

Orientador: Prof. Dra. Iraci L. S. Torres

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2017

BANCA EXAMINADORA

Dra Luciana Paula Cadore Stefani
(PPGCM-UFRGS)

Dra Izabel Cristina Custódio
(PPG Bioquímica e Bioprospecção – UFPel)

Dra Liciane Fernandes Medeiros
(UFRGS)

Dra Isabel Cristina de Macedo
(Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA)

Dr José Roberto Goldim
(PPGCM-UFRGS)

“Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser compreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

- Agradeço muito à minha Orientadora Dra. Iraci Lucena da Silva Torres, pela oportunidade, por todos os conselhos e comentários, pela brilhante orientação, pelo apoio e empenho, pelo incentivo constante. Obrigada por tudo, serei eternamente grata!
- Destaco minha gratidão a minha co-orientadora, Dra. Vanessa Leal Scarabelot, por ter sido tão compreensiva e dedicada comigo. Agradeço-te pela paciência inesgotável, contribuições e apoio neste trabalho. Tenho um carinho enorme por ti. Muito obrigada.
- À minha colega e amiga Dra Carla de Oliveira pelo companheirismo, por toda ajuda prestada nestes dois anos e pelas palavras de conforto nos momentos difíceis. Aproveito para agradecer e registrar meu reconhecimento por todo teu empenho e dedicação com o grupo. Desejo um caminho cheio de flores e oportunidades.
- À minha amiga Roberta Stroher, foi um prazer trabalhar contigo! Obrigada pela organização e por ser tão solícita para o grupo. Muito obrigada pela ajuda incansável durante os experimentos, pela parceria e amizade. Tua amizade me traz muitas alegrias!
- Agradeço a Dra Lauren Naomi Spezia Adachi pela colaboração e disposição durante os experimentos. Obrigada por compartilhar seu conhecimento. Obrigada.
- Pela disponibilidade e ajuda, agradeço meu colega Bettega Costa Lopes. Muito obrigada pelo companheirismo.
- Por compartilhar comigo os momentos de angústias e alegrias destes dois anos, agradeço minha colega de mestrado e de grupo Helouise Medeiros. Obrigada pelo acolhimento.
- À Dra. Andressa de Souza pela ajuda para que fosse possível finalizar este trabalho. Obrigada!
- Agradeço a Dra. Alessandra Hubner Souza e à Dra. Sara Marchesan pela disposição em cooperar com este trabalho.

- Colegas do Grupo Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré Clínicas, pelo convívio e pela valiosa experiência de participar deste grupo. Obrigada pelo apoio e contribuições. Imensamente feliz por ter feito parte deste grupo.
- Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre GPPG – HCPA, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto 16 - 0295, por dispor da Unidade de Experimentação Animal (UEA) e da Unidade de Análises Moleculares e Proteínas (UAMP) onde o trabalho foi desenvolvido.
- Pela assistência, atenção e aprendizado, agradeço a toda equipe da UEA. Obrigada pela disponibilidade e suporte para o desenvolvimento desta pesquisa.
- Pela generosidade agradeço a equipe da UAMP. Grata ao Jeferson B da Silva por toda ajuda e disposição.
- Órgãos de Fomento- CAPES – FIPE, por permitirem a realização deste trabalho.
- À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas pela oportunidade de desenvolver meu Mestrado nesta instituição.
- A Vera Susana V. Ribeiro e aos demais funcionários da secretaria do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, pelas informações e ajuda quando solicitadas.
- Agradeço imensamente ao Saymon Jon Voos Bortoncello por andar lado a lado comigo, por permitir que este sonho se concretizasse, por muitas vezes deixar seus planos para que eu continuasse com os meus. Por ser um pai presente. Obrigada pela cumplicidade e amor.
- Ao meu filho, João Antônio que me ensinou o significado de “coragem” e de “esperança” e aprendeu a aceitar que a realização de sua mãe exige um horário de trabalho intenso. De todas as minhas realizações, é a que tenho mais orgulho. Esta conquista com toda certeza também é sua!
- Agradeço a minha mãe, pelo apoio e incentivo. Obrigada por todos os ensinamentos e por estar comigo em todos os momentos com muito amor.
- Por toda ajuda durante estes dois anos, sou grata a minha cunhada Sabryna Voos, por não ter medido esforços no momento dos meus experimentos e cuidado com muito carinho do meu filho. Agradeço pelas palavras de incentivo.

- À Saionara Voos, minha sogra, por tudo que tens me ajudado. Obrigada pelo incentivo e por compartilhar os momentos de tristeza e alegria comigo. Grata por tudo.
- Por fim, agradeço imensamente a todos que contribuíram para realização desta pesquisa. Expresso meus sinceros agradecimentos a todos que participaram de alguma forma para que fosse possível concretizar este sonho, seja compartilhando conhecimento, generosidade, ajuda ou oferecendo incentivo por meio de palavras. A todos que torceram por mim neste período, muito obrigada.

RESUMO

Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada à lesão tecidual real ou potencial, podendo ser aguda ou crônica. Entre os quadros de dor aguda, a dor pós-operatória é associada a alterações autonômicas, endócrinas, metabólicas, fisiológicas e comportamentais. O uso de terapias farmacológicas na busca de um maior alívio dos quadros de dor muitas vezes é relacionada a efeitos adversos e/ou ineficácia. Desta forma, estudos têm sido desenvolvidos buscando métodos não farmacológicos no manejo da dor, como a estimulação do sistema nervoso central (SNC). Neste contexto, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é um tratamento neuromodulatório não invasivo, de baixo custo que pode representar uma ferramenta não farmacológica no tratamento dos quadros de dor. Na busca de marcadores de dor e de eficácia terapêutica, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as citocinas (TNF-*alfa*, IL1 β , IL6 e IL10) tem se destacado. Desta forma, a utilização de ETCC como uma opção não farmacológica pode contribuir para melhor entendimento dos mecanismos de ação desta técnica em modelos pré-clínicos de dor aguda e crônica. **Objetivo:** Investigar o efeito da exposição prévia ao tratamento repetido com ETCC sobre parâmetros nociceptivos, bioquímicos e morfológicos de ratos submetidos a um modelo de dor pós-operatória. **Métodos:** Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética de Uso de Animais do Hospital de Clínica de Porto Alegre (CEUA/HCPA: 160295). Cinquenta e seis ratos Wistar machos adultos foram divididos em sete grupos: controle; fármacos; cirurgia; fármacos + sham ETCC; fármacos + ETCC; cirurgia + Sham ETCC e cirurgia + ETCC. ETCC bimodal foi aplicada previamente ao modelo cirúrgico por 20min/dia/8dias consecutivos, com intensidade de 0,5mA, o eletrodo do cátodo foi posicionado na região supraorbital e o eletrodo anodal no córtex parietal. Para o grupo sham da ETCC foi submetido ao mesmo procedimento do grupo ETCC porém com o aparelho desligado. Após os 8 dias de tratamento os animais dos grupos cirurgia foram submetidos ao modelo cirúrgico adaptado de *Brennanque* consistiu em uma incisão no membro pélvico direito do animal. Foram avaliados limiar nociceptivo (teste do *tail-flick*) e alodiniamecânica (teste de *Von Frey*) no basal, imediatamente, 30 e 60 min, 24,48 e 72 horas após a cirurgia. Adicionalmente, foram avaliados níveis de BDNF e citocinas (TNF-*alfa*, IL1 β , IL6 e IL10) em medula espinhal, tronco encefálico, hipocampo e córtex frontal. Para controle da lesão operatória foi realizada histologia do membro operado pelo método de hematoxilina e eosina (HE) e também medida da atividade mieloperoxidase (MPO) e da N-acetil- β -D-

glucosaminidase (NAGase). Análise estatística dos testes nociceptivos foi realizada por meio de equações estimativas generalizadas (GEE/Bonferroni) e, para as medidas bioquímicas, ANOVA de duas vias, seguida por SNK. **Resultados e Conclusão:** Houve interação tempo x tratamento (Wald $\chi^2=2969,18;36$, GEE, $P<0.05$, $n=8$) na análise da alodiniamecânica. O grupo que recebeu tratamento prévio com ETCC apresentou diminuição na resposta nociceptiva pós-cirúrgica em relação ao grupo cirurgia. Da mesma forma, houve interação tempo x tratamento na avaliação do limiar nociceptivo (Wald $\chi^2 =507,32;36$, GEE, $P<0.05$, $n=8$), no entanto, não houve diferença significativa entre os tratamentos SHAM ETCC e ao ETCC ativo (Wald $\chi^2 = 507,32; 36$, $P <0,05$, $n = 8$). Os resultados comportamentais sugerem que ETCC preemptiva foi efetiva no controle da dor pós-operatória, contribuindo para a redução do uso dos fármacos e, conseqüentemente, seus efeitos adversos e custos de tratamento. Em relação aos níveis de IL1 β foi observado: efeito da cirurgia ($f_{(2,42)}= 16,61$ $P<0,05$); interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,42)}= 6,28$, $P<0.05$) em hipocampo; interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,42)}=4,42$ $P<0,05$) em córtex cerebral; em tronco encefálico foi observado: efeito da cirurgia ($f_{(2,42)}=3,44$), efeito da ETCC ($f_{(2,42)}=3,88$, $P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,42)}= 5,097$ $p<0,05$); efeito da cirurgia ($f_{(2,42)}=5,36$ $P<0,05$) e efeito da ETCC ($f_{(2,42)}=35,16$ $P<0,05$) em medula espinhal. Em relação aos níveis de IL 6 observamos: efeito da cirurgia ($f_{(2,42)} =10,55$, $P<0,05$) e efeito da ETCC ($f_{(2,42)}= 3,11$, $P<0,05$) em hipocampo; efeito da cirurgia ($f_{(2,42)} = 11,48$, $P<0,05$) e efeito da ETCC ($f_{(2,42)}=5,59$, $P<0,05$) em córtex cerebral; efeito da ETCC ($f_{(2,40)}=9,42$, $P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,40)}=5,23$, $P<0,05$) em tronco encefálico; efeito da cirurgia ($f_{(2,41)}=5,00$, $P<0,05$) em medula espinhal. Quanto aos níveis de IL10 observamos: efeito da cirurgia ($f_{(2,42)}=3,74$, $P<0,05$), efeito da ETCC ($f_{(2,42)}=10,23$, $P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,42)} = 4,5$, $P<0,05$) em hipocampo; em nível cortical não houve efeito das variáveis independentes (ANOVA de 2 vias $p>0,05$); efeito da cirurgia ($f_{(2,42)} = 12,43$, $P<0,05$) e efeito da ETCC ($f_{(2,42)} = 33,02$, $P<0,05$) em tronco cerebral; efeito da cirurgia ($F_{(2,42)}=4,53$ $P<0,05$), efeito da ETCC ($f_{(2,42)} = 28,36$ $P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($F_{(2,42)} = 4,45$ $P<0,05$) em medula espinhal. A análise dos níveis de TNF apresentaram: efeito da cirurgia ($F_{(2,42)}=5,55$ $P<0,05$) em hipocampo; interação cirurgia x ETCC ($F_{(2,42)}= 4,88$ $P<0,05$) em córtex cerebral; Interação cirurgia x ETCC ($F_{(2,42)} =3,993$ $P<0,05$) em tronco encefálico; efeito da cirurgia ($f_{(2,40)}=8,108$ $P<0,05$) e efeito da ETCC ($F_{(2,40)} = 11.612$ $P<0,05$) em medula espinhal. No que concerne aos níveis de BDNF foi observado: efeito da ETCC ($F_{(2,56)} = 7,92$ $P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($F_{(2,56)} = 7,974$ $P<0,05$) em hipocampo; efeito da cirurgia ($F_{(2,56)} = 10,75$ $P<0,05$) e efeito da ETCC ($F_{(2,56)}=24,25$ $P<0,05$) em córtex cerebral; efeito da cirurgia ($F_{(2,56)}=10,09$ $P<0,05$), efeito da ETCC

($F_{(2,56)}=17,74P<0,05$) e interação cirurgia x ETCC ($F_{(2,56)}=4,85P<0,05$) em tronco encefálico; interação cirurgia x ETCC ($f_{(2,56)} = 6,025P<0,05$) em medula espinhal. O tratamento preemptivo com ETCC aumentou os níveis de MPO no grupo fármaco e no grupocirurgia ETCC ($f_{(6,21)}=11,935$, $P<0,05$, $n=4$). Por outro lado, ETCC diminuiu os níveis de NAGase no grupocirurgia ETCC($f_{(6,21)}=8,243$, $P<0,05$, $n=4$). Desta forma, considerando este aumento nos níveis de MPO, um marcador de processo inflamatório agudo, como o que se estabelece após um procedimento cirúrgico, podemos sugerir que o ETCC preemptivo favorece o reparo tecidual. Este estudo corrobora dados prévios do grupo de pesquisa que sugerem o efeito anti-inflamatório da ETCC. Neste estudo, este efeito foi indexado pela modulação nos níveis de IL1 β , IL6, IL10, e pela reversão do processo inflamatório local decorrente da cirurgia, induzidos pela ETCC preemptiva. Adicionalmente, observou-se diminuição dos níveis de NAGase no membro operado do animal, evitando, desta forma, a cronificação do processo inflamatório e consequente fibrose. Além disto, foi observado um importante efeito do ETCC nos níveis de BDNF em estruturas do SNC, indicando um possível envolvimento de seu efeito em processos neuroplásticos. Os resultados desta dissertação indicam que o tratamento prévio com ETCC é uma ferramenta não-farmacológica promissora no reparo tecidual e evitando inflamação crônica pós-cirúrgica e no tratamento de quadros que cursam com dor aguda.

Palavras chave: ETCC; dor pós-operatória, modelo cirúrgico de *Brennan*; nocicepção, ratos.

ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential damage tissue, it can be classified as acute or chronic. Postoperative pain is an acute pain, which, sometimes, is related to use of potent analgesics, and it is associated to autonomic, endocrine-metabolic, physiological and behavioral alterations. Associated to great development of pharmacological therapies to assist in pain relief, studies have been undertaken to identify methods of stimulation the central nervous system that can assist in pain management. Thus transcranial stimulation direct current (tDCS) is a noninvasive treatment neuromodulatory, of low cost, which can represent an alternative in the pain treatment. In search of pain markers and therapeutic efficacy, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cytokines (TNF-*alfa*, IL1 β , IL6 and IL10) have been highlighted. Thus, the use of tDCS as a non-pharmacological option in the treatment of pain in animal models may contribute to a better understanding of the mechanisms involved in the effect of this technique on behavioral and neurochemical parameters. **Objective:** To investigate the effect of previous exposure to tDCS repeated treatment on nociceptive, biochemistry and morphological parameters of rats submitted to a postoperative pain model. **Methods:** All procedures were approved by the Animal Use Ethics Committee of the Hospital de Clínica de Porto Alegre (CEUA / HCPA: 160295). Fifty-six adult male Wistar rats were divided into seven groups: control; drugs; surgery; drugs + sham tDCS; drugs + tDCS; surgery + Sham tDCS and surgery + tDCS. The bimodal tDCS was previously applied to the surgical model for 20 min / day / 8 consecutive days, with intensity of 0.5mA, the cathode electrode was positioned in the supraorbital region and the anodal electrode in the parietal cortex. For the tDCS sham, the electrodes were positioned on the head of the animal for 20 min / day / 8 consecutive days, with the device switched off. The surgical model adapted from Brennan consisted of an incision in the right pelvic limb of the animal. The nociceptive threshold and mechanical allodynia were, respectively, assessed by means of tail-flick apparatus and von Frey text at baseline, immediately, 30 and 60 min, 24, 48 and 72 hours after surgery. Additionally, levels of BDNF and cytokines (TNF-*alfa*, IL1 β , IL6 and IL10) were evaluated in the spinal cord, brainstem, hippocampus and frontal cortex. Hematoxylin and eosin (HE) method histology was performed to control the surgical lesion in the right pelvic limb of rat. In this limb, also, measured myeloperoxidase (MPO) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAGase) activity. Statistical analysis of the nociceptive tests was performed using

generalized estimating equations (GEE / Bonferroni), for the biochemistry measure was used the two-way ANOVA test was performed, followed by SNK. **Results and Conclusion:** the evaluation of mechanical allodynia demonstrated interaction time x treatment (Wald $\chi^2 = 2969,18$; 36, GEE, $P < 0.05$, $n = 8$). The previous treatment with tDCS decreased the postoperative nociceptive response in relation to the surgery group. The nociceptive threshold assessed by the tail flick test showed a time x treatment interaction (Wald $\chi^2 = 507.32$; 36, GEE, $P < 0.05$, $n = 8$); however, no statistically significant difference was observed between the operated animals submitted to the SHAM treatment tDCS and those submitted to active tDCS. The behavioral results suggest that preemptive tDCS was effective in the control of postoperative pain, contributing to the reduction of drug use and, consequently, its adverse effects, besides reducing treatment costs. In relation to IL1 β levels: effect of surgery ($f_{(2,42)} = 16,61$ $P < 0,05$); interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 6,28$, $P < 0,05$) in hippocampus; interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 4,42$ $P < 0,05$) in cerebral cortex; in brainstem levels: effect of surgery ($f_{(2,42)} = 3,44$), effect of tDCS ($f_{(2,42)} = 3,88$, $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 5,097$ $p < 0,05$), effect of surgery ($f_{(2,42)} = 5,36$ $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,42)} = 35,16$ $P < 0,05$) in spinal cord. In relation to the levels IL 6: effect of surgery ($f_{(2,42)} = 10,55$, $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,42)} = 3,11$, $P < 0,05$) in hippocampus; effect of surgery ($f_{(2,42)} = 11,48$, $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,42)} = 5,59$, $P < 0,05$) in cerebral cortex; and effect tDCS ($f_{(2,40)} = 9,42$, $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,40)} = 5,23$, $P < 0,05$) in brainstem; effect of surgery ($f_{(2,41)} = 5,00$, $P < 0,05$) in spinal cord. IL10 levels: effect of surgery ($f_{(2,42)} = 3,74$, $P < 0,05$), effect tDCS ($f_{(2,42)} = 10,23$, $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 4,5$, $P < 0,05$) in hippocampus; at cortical level there was no effect of the independent variables (ANOVA de 2 vias $p > 0,05$); effect of surgery ($f_{(2,42)} = 12,43$, $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,42)} = 33,02$, $P < 0,05$) in brainstem; effect of surgery ($f_{(2,42)} = 4,53$ $P < 0,05$), effect tDCS ($f_{(2,42)} = 28,36$ $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 4,45$ $P < 0,05$) in spinal cord. Levels of TNF α : effect of surgery ($f_{(2,42)} = 5,55$ $P < 0,05$) in hippocampus; interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 4,88$ $P < 0,05$) in cerebral cortex; interaction surgery x tDCS ($f_{(2,42)} = 3,993$ $P < 0,05$) in brainstem; effect of surgery ($f_{(2,40)} = 8,108$ $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,40)} = 11,612$ $P < 0,05$) in spinal cord. Regarding BDNF levels: effect tDCS ($f_{(2,56)} = 7,92$ $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,56)} = 7,974$ $P < 0,05$) in hippocampus; effect of surgery ($f_{(2,56)} = 10,75$ $P < 0,05$) and effect tDCS ($f_{(2,56)} = 24,25$ $P < 0,05$) in cerebral cortex; effect of surgery ($f_{(2,56)} = 10,09$ $P < 0,05$), effect tDCS ($f_{(2,56)} = 17,74$ $P < 0,05$) and interaction surgery x tDCS ($f_{(2,56)} = 4,85$ $P < 0,05$) in brainstem; interaction surgery x tDCS ($f_{(2,56)} = 6,025$ $P < 0,05$) in spinal cord. Preemptive treatment with tDCS increased levels of MPO in the drugs group and in the

tDCS group ($f_{(6,21)}=11,935$, $P<0,05$, $n=4$). On the other hand, tDCS decreased levels of NAGase in the surgery group ($f_{(6,21)}=8,243$, $P<0,05$, $n=4$). Thus, considering this increase in MPO levels, a marker of acute inflammatory process, such as that established after a surgical procedure, we can suggest that preemptive tDCS favors tissue repair. In this way, this study corroborates previous data from the research group that suggests the anti-inflammatory effect of the tDCS. In this study, this effect was indexed by the modulation in the levels of IL1 β , IL6, IL10, and by the reversion of the local inflammatory process resulting from the surgery, induced by preemptive tDCS. In addition, there was a decrease in NAGase levels in the operated limb of the animal, thus avoiding the chronification of the inflammatory process and consequent fibrosis. In addition, a significant effect of tDCS on BDNF levels was observed in CNS structures, indicating a possible involvement of its effect in neuropathic processes. The results of this dissertation indicate that previous treatment with tDCS is a promising non-pharmacological tool in tissue repair and avoiding post-surgical chronic inflammation and in the treatment of acute pain conditions.

Key Words: nociception; post-operative pain; rats;surgical model Brennan; tDCS;.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa realizada com os descritores.....	20
Figura 2 – Via ascendente de dor.....	24
Figura 3 –Transmissão do estímulo nociceptivo pela via ascendente da dor.....	25
Figura 4 - Modulação da dor.....	31
Figura 5 - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	37
Figura 6 - Modelo cirúrgico de Brennan.....	40
Figura 7 - Marco conceitual do efeito da ETCC na dor pós-operatória em ratos.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA - ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico

ASA - Diretrizes da Sociedade Americana de Anestesiologia

AS –Simpatoadrenal

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor*)

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

COX – cicloxigenase

DCPO - dor crônica pós-operatória

DBS – Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation*)

DP- Doença de Parkinson

ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

ECT – Eletroconvulsoterapia

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

ERK - quinases extracelulares fosforiladas reguladas por sinal

GDNF - Fator Neurotrófico Derivado da Glia

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HAH –Hipotálamo – Hipófise-Adrenal.

IASP: *International Association for Study of Pain* (Associação Internacional para o Estudo da Dor)

IL1 β – Interleucina1 beta

IL6 – Interleucina6

IL10 – Interleucina 10

MKP - proteína quinase fosfatada ativada por mitógeno

MAO - monoamina oxidase

NMDA = N-metil-d-aspartato

NGF - fator de crescimento nervoso

NT3 -Neurotrofina 3

NT5 - Neurotrofina 5

RTMS – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*).

SNC – sistema nervoso central

SNP – sistema nervoso periférico

SCS – Estimulação da Medula Espinhal (*Spinal Cord Stimulation*)

TCC – Terapia Cognitiva Comportamental

tDCS – *transcranial direct current stimulation*

TENS - Estimulação Elétrica Transcutânea

TLR- receptores *toll-like*

TNF α –Fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor Alpha*)

UAMP – Unidade de Análise Molecular e Proteínas

UEA – Unidade de Experimentação Animal

SUMÁRIO

RESUMO.....	I
ABSTRACT.....	II
LISTA DE FIGURAS.....	III
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	IV
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	19
2.2 Dor e nocicepção.....	24
2.3 Dor Pós-Operatória.....	29
2.4 Modulação da Dor.....	32
2.5 Neuromodulação.....	34
2.6 ETCC e Dor Aguda.....	36
2.7 Modelo cirúrgico adaptado de Brennan.....	40
2.8 Biomarcadores.....	43
3. MARCO CONCEITUAL.....	45
4. JUSTIFICATIVA.....	46
5. OBJETIVOS.....	48
5.1 Objetivo principal	48
5.2 Objetivos secundários.....	48
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
7 ARTIGOS CIENTÍFICOS.....	58
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	61
10 ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	63

1 INTRODUÇÃO

Dor é conceituada pela Associação Internacional para Estudos da Dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos deste" (Merskey e Bogduk, 1994). No entanto, estudo mais recente sugere uma nova definição do conceito dor, abrangendo aspectos cognitivos e sociais (Williams & Craig, 2016). Desta maneira, definem a dor como "uma experiência angustiante associada a dano tecidual real ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais" (Williams & Craig, 2016).

Dor é uma queixa presente em mais de 70% das consultas médicas. Estima-se que 50% a 60% dos pacientes tornam-se parcial ou totalmente incapacitados, temporária ou permanentemente devido à dor. A complexidade intrínseca ao estudo da dor decorre de seu subjetivismo e da não-uniformidade dos métodos e das escalas usadas na sua avaliação (Turk, McCarberg, 2005).

As vias de dor formam um sistema complexo, dinâmico, sensorial, cognitivo e comportamental para detectar, integrar e coordenar respostas protetoras a estímulos nocivos que ameaçam a integridade tecidual ou a sobrevivência do organismo. Esse mecanismo de defesa inclui desde reflexos medulares primitivos, única proteção dos organismos simples, até respostas emocionais complexas em seres humanos que, consciente ou inconscientemente, experimentem uma sensação dolorosa (Melzack, 1999). Portanto, a percepção da dor é uma experiência particular e seu tratamento deve considerar a especificidade de cada paciente (Coghill et al., 2003).

A classificação temporal da dor é em aguda e crônica. Aguda dura segundos, dias ou semanas e geralmente ocorre como sinal de alerta de lesão tecidual, denunciando um estado de urgência ou emergência do organismo. Dor crônica ou persistente pode durar meses ou

anos, estar ou não associada à lesão concomitante e perde sua propriedade de alerta desencadeando prejuízos ao paciente, deixando de ser um sintoma passando a ser uma doença (Schaible, 2007).

Dor aguda está relacionada à estimulação nociceptiva produzida por uma lesão (fratura, incisão cirúrgica, queimadura). Resulta em um conjunto de experiências sensitivas, cognitivas e emocionais, associadas a respostas autonômicas e comportamentais (Whedon e Ferrell, 1992).

Dor pós-operatória decorrente da lesão cirúrgica envolve alterações fisiológicas e emocionais que, se não adequadamente controladas, predis põem a dor crônica e podem prolongar o período de internação. Desta forma, dor está em destaque, entre as condições que podem afetar a recuperação do paciente no pós-operatório, a dor está em destaque.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), 78,2% dos pacientes apresentam dor nas primeiras 24 horas pós-operatória. Sendo que, 27,1% apresentam dor intensa, 58,3%, dor moderada e 44,6% apresentam manejo inadequado da dor (ASA, 2012).

Dor pós-operatória ativa os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e Simpatoadrenal (SA) promovendo liberação de glicocorticoides e adrenalina, respectivamente. Níveis muito aumentados destes hormônios podem desencadear efeitos deletérios ao organismo. Além disso, dependendo da intensidade e fisiopatologia da dor pode ocorrer o desenvolvimento de síndromes dolorosas crônicas pós-cirúrgicas (Breit e Van der Wall, 2003).

O controle da dor pós-operatória envolve terapias farmacológicas como analgésicos, anti-inflamatórios e opioides e, também terapias não farmacológicas como terapia cognitiva comportamental (TCC) que utiliza técnicas educativas, de relaxamento, distração e imaginação dirigida; e técnicas de fisioterapia como massagens, aplicação de calor ou frio,

ultrassom, laser e eletro analgesia por meio de Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS) (Breit e Van der Wall, 2003).

O fenômeno doloroso compreende mecanismos neurais periféricos e centrais. Devido ao trauma cirúrgico, ocorre produção de substâncias inflamatórias algogênicas, o que leva ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) para o controle da inflamação e muitas vezes associados a opioides para a obtenção de um melhor controle da dor, pela ativação de vias inibitórias descendentes (American Pain Society, 1993). O uso de AINES é relacionado a efeitos adversos gastrintestinais e cardiovasculares, por sua vez, analgésicos opioides, estão relacionados a náuseas, prurido, sonolência, constipação intestinal, retenção urinária e em doses altas, depressão respiratória (Meylan et al., 2009).

O adequado tratamento da dor no pós-operatório não é apenas uma questão terapêutica e ética, é também uma questão econômica. O controle adequado da dor evita sintomas de ansiedade, proporciona maior satisfação do paciente com o atendimento e reduz os custos relacionados a possíveis complicações pós-cirúrgicas, determinando maiores períodos de internação e maior sofrimento do paciente (Pimenta et al., 2001).

Diante disso, a busca por novas alternativas terapêuticas, que permitam melhor abordagem terapêutica dos quadros de dor, com menos efeitos adversos e baixo custo, reveste-se de fundamental importância. A estimulação do sistema nervoso central (SNC), utilizando diferentes técnicas modulatórias, surge como uma alternativa terapêutica não farmacológica. Dentre estas técnicas, está a estimulação cortical invasiva e a não invasiva. Nesse contexto, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem demonstrado efeitos significativos na modulação de diversos quadros algicos (Antal et al., 2010), em estudos pré-clínicos (Laste et al., 2012; Adachi et al., 2012, 2016; Cioato et al., 2016), e em estudos clínicos (Fregni F, Pascual-Leone., 2015; Nitsche MA et al., 2012; Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori., 2012).

O princípio da ETCC baseia-se na utilização de uma corrente elétrica fraca aplicada no couro cabeludo (Nitsche, Paulus, 2000), induzindo mudanças na excitabilidade cortical em áreas específicas do encefálo, de modo reversivo e podendo produzir um efeito duradouro, além de apresentar baixo risco e pouco desconforto (Fregni et al., 2006).

Considerando a escassez de literatura acerca do uso da ETCC no tratamento da dor pós-operatória, torna-se importante a realização de estudos pré-clínicos que avaliem o seu efeito em respostas nociceptivas e neuroquímicas de ratos submetidos a modelos de dor aguda.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

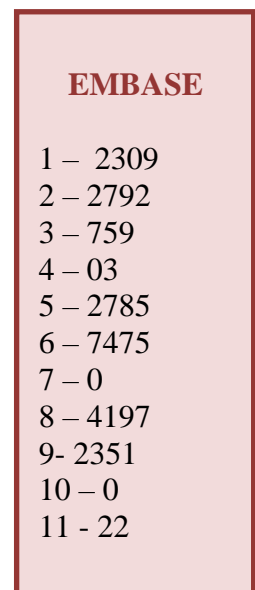
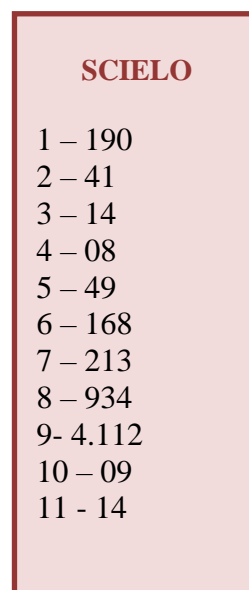
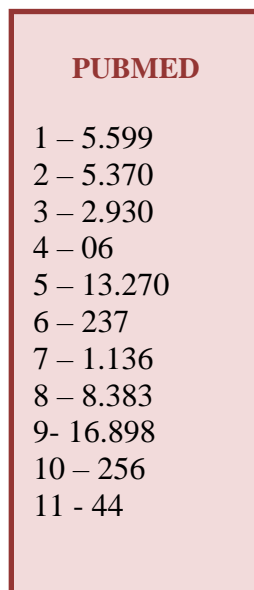
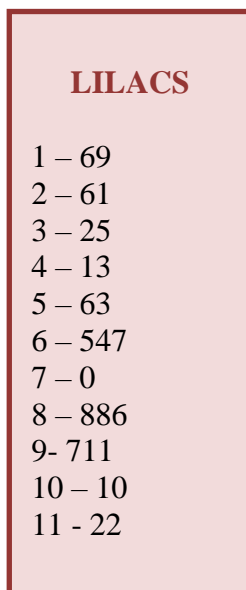
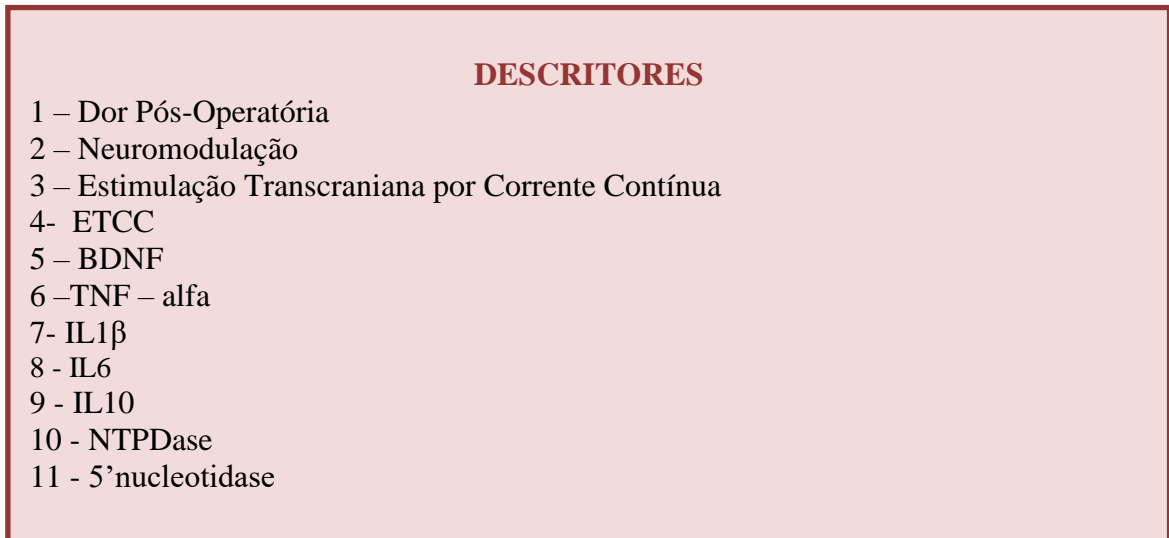
Na revisão da literatura buscamos ressaltar os principais aspectos relacionados com a dor pós-operatória, neuromodulação, ETCC e biomarcadores. A estratégia de busca envolveu bases de dados LILACS, SciELO, PubMed e Embase, publicações entre 1997 e 2017, todos os idiomas e somente considerados artigos. Os resultados encontrados na busca individual e para o cruzamento dos descritores estão apresentados na figura 1 abaixo.

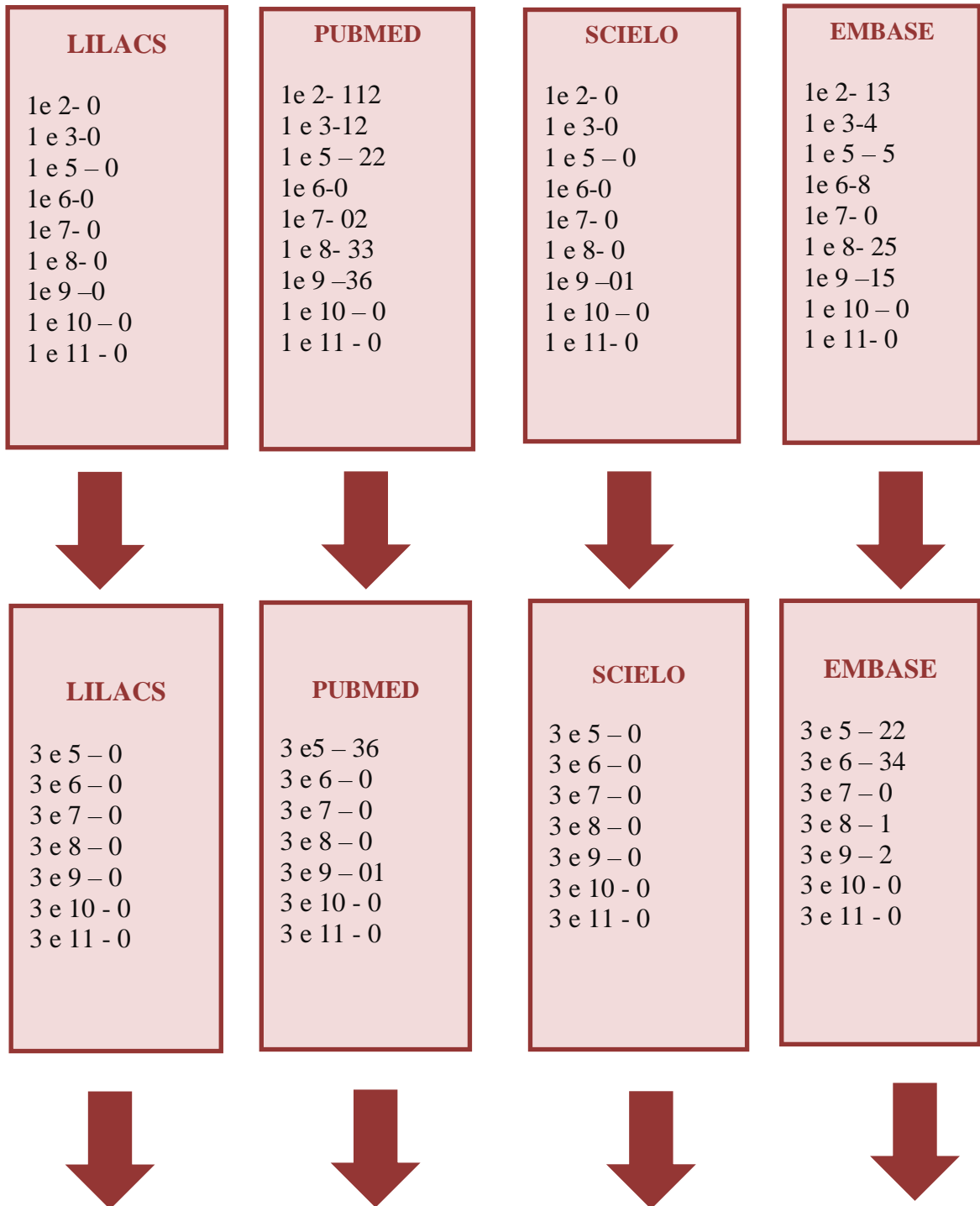
Nos sites LILACS, SciELO, PubMed e Embase foram realizadas buscas utilizando os termos: *post operative pain*, *neuromodulation*, *Transcranial Direct Current Stimulation*, *ETCC*, *BDNF*, *TNF-alfa*, *IL1 β* , *IL6*, *IL10*, *NTPDase* e *5' nucleotidase*.

Em relação ao termo *post operative pain*, foram encontrados no LILACS 69 artigos, 5599 artigos no PubMed, 190 artigos no SciELO e 2309 no Embase. Utilizando o termo *neuromodulation* encontramos 61 artigos no LILACS, 5370 artigos no PubMed, 41 artigos no SciELO e 2792 no Embase. Pesquisando nas bases com o descritor *Transcranial Direct Current Stimulation* encontramos no LILACS 25 artigos, no PubMed 2930 artigos, no SciELO 14 artigos e no Embase 759 artigos. Com o descritor *ETCC* foram encontrados 13 artigos no LILACS, 06 artigos no PubMed, 08 artigos no SciELO e no Embase 03 artigos. Utilizando o descritor *BDNF* encontramos 63 artigos no LILACS, no PubMed 13270 artigos, no SciELO 49 artigos e no Embase 2785. Para *TNF- alfa*, 547 no LILACS, 237 artigos no PubMed, 168 artigos no SciELO e 7475 no Embase. Para *IL1 β* encontramos 0 artigos no LILACS, 1136 artigos no PubMed, 213 artigos no SciELO e 0 artigos no Embase. Com o termo *IL6* no LILACS 886 artigos, no PubMed 8383 artigos, no SciELO 934 artigos e no Embase 4197. Para o descritor *IL10* foram disponibilizados no LILACS 711 artigos, no PubMed 16898 artigos, no SciELO 4112 artigos e no Embase 2351. Na busca por artigos com

o descritor NTPDase tivemos 10 artigos na base do LILACS, 256 artigos no PubMed, 9 artigos no SciELO e 0 artigos no Embase. Por fim, a busca por *5' nucleotidase* revelou 22 artigos no LILACS, no PubMed 44 artigos, no SciELO 14 artigos e no Embase 22 artigos. Referindo-se a busca com cruzamento dos descritores foi encontrado um número reduzido de artigos. Foram cruzados os seguintes descritores: *post operative pain and neuromodulation*, no LILACS 0 artigos, no PubMed 112 artigos, no SciELO 0 artigos publicados e no Embase 13 artigos. Para os descritores *post operative pain and Transcranial Direct Current Stimulation* não encontramos artigos no LILACS, no PubMed 12 artigos, no SciELO também não encontramos artigos e no Embase 04 artigos. Combinando os termos *post operative pain and BDNF*, não encontramos artigos no LILACS, 22 artigos no PubMed, 0 artigos no SciELO e 05 artigos no Embase. Para os termos *post operative pain and TNF-alfa* encontramos 0 artigos no LILACS, 0 artigos no PubMed, 0 artigos no SciELO e 08 no Embase. Em relação aos termos *post operative pain and IL1 β* , 0 artigos no LILACS, 02 artigos no PubMed, 0 artigos no SciELO e 0 artigos no Embase. Cruzando os termos *post operative pain and IL6* tivemos 0 artigos no LILACS, 33 artigos no PubMed, 0 artigos no SciELO e 25 artigos no Embase. Para os termos *post operative pain and IL10*, no LILACS 0 artigos, no PubMed 36 artigos, no SciELO 01 artigo e no Embase 15 artigos. Para os termos *post operative pain and NTPDase* não encontramos artigos em nenhuma das quatro bases de dados. Utilizando os termos *post operative pain and 5' nucleotidase* também não encontramos artigos. Para os termos *Transcranial Direct Current Stimulation and BDNF* encontramos apenas 36 artigos na base do PubMed e 22 artigos no Embase. Para os termos *Transcranial Direct Current Stimulation and TNF-alfa* encontramos 34 artigos no Embase. Com os termos *Transcranial Direct Current Stimulation and IL1 β* não encontramos artigos. Utilizando os termos *Transcranial Direct Current Stimulation and IL6* apenas 01 artigo no Embase. Para os termos *Transcranial Direct Current Stimulation and IL10* na LILACS 0 artigos, no PubMed

apenas 01 artigo e pertence ao nosso grupo de pesquisa, no SciELO 0 artigos e no Embase 02 artigos. Ainda, foram cruzados os termos *Transcranial Direct Current Stimulation* and *NTPDase e Transcranial Direct Current Stimulation* and *5'nucleotidase*, não encontramos artigos nestas bases.





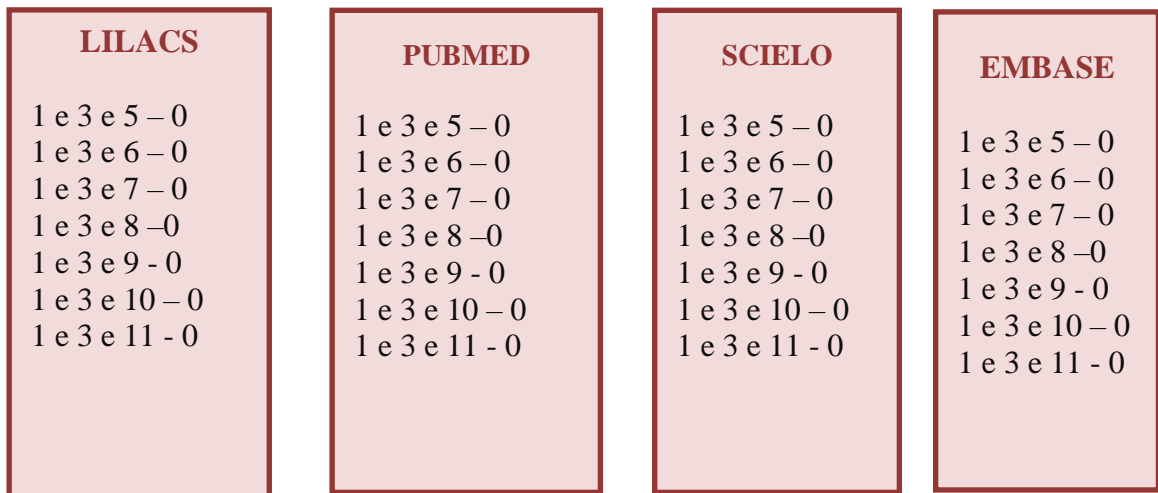


Figura1: Fluxograma da pesquisa realizada com os descritores.

2.2 Dor e Nociceção

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for Study of Pain* – IASP) conceitua a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada a lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos deste tipo de dano” (Merskey 1994; Bergstrom, Jensen et al., 1999). No entanto, estudo publicado recentemente sugere um novo conceito de dor, abrangendo aspectos cognitivos e sociais (Williams & Craig, 2016). Estes pesquisadores definem dor como “uma experiência angustiante associada a dano tecidual real ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais” (Williams & Craig, 2016).

A dor é uma queixa presente em mais de 70% das consultas médicas. Estima-se que 50% a 60% dos pacientes tornam-se parcial ou totalmente incapacitados, temporária ou permanentemente devido à dor. A complexidade intrínseca ao estudo da dor decorre de seu subjetivismo e da não-uniformidade dos métodos e das escalas usadas na sua avaliação (Turk, McCarberg, 2005).

A descrição de dor como “experiência” que a diferencia da nociceção. A nociceção é processo neural pelo qual o estímulo térmico, mecânico ou químico é detectado e codificado (Meylan et al., 2009). O termo nociceção, derivado de *noci* (dano ou lesão em latim), é empregado para descrever a resposta neural aos estímulos nocivos, os quais podem ser exógenos (mecânicos, químicos, físicos e biológicos) ou endógenos (como inflamação e isquemia cerebral). Este processo compreende a ativação de nociceptores por estímulos nocivos e condução do estímulo até SNC e a integração da sensação dolorosa em nível talâmico e cortical (Loeser et al., 2001).

Por outro lado, a dor resulta de uma interação complexa entre sistemas de sinalização, modulação de centros superiores e a percepção do indivíduo (Borckardt et al., 2009). Neste contexto, enquanto os processos fisiológicos envolvidos na dor podem ser descritos, a sua percepção e seu significado global são únicos, podendo ser modificados por parâmetros afetivos, culturais e cognitivos de cada indivíduo, na tradução do estímulo nociceptivo em sensação dolorosa (Steeds, 2009). A experiência dolorosa é o produto final de uma complexa rede de processamento de informação (Moffat R, Rae CP, 2011).

Inicialmente, o sinal é transmitido pelo neurônio de primeira ordem (nociceptor) que tem o axônio na periferia e o corpo celular no gânglio da raiz dorsal, sendo bilobular se prolonga até substância cinzenta do corno dorsal onde faz sinapse com o neurônio de segunda ordem, que ascende pela medula espinhal até o tálamo, onde ocorre a sinapse com o neurônio de terceira ordem, que se projeta para o córtex cerebral (Messlinger K, 1997). São as conexões entre o tálamo e os centros corticais superiores que controlam a percepção da sensação dolorosa e integram as respostas afetivas à dor. Os demais axônios dos neurônios espinhais estão envolvidos com os reflexos motores e autonômicos desencadeados pelo estímulo nocivo. Por fim, os tratos descendentes reduzem ou facilitam o processamento nociceptivo espinhal a partir dos núcleos do tronco encefálico e descem pela porção dorsolateral da medula espinhal.

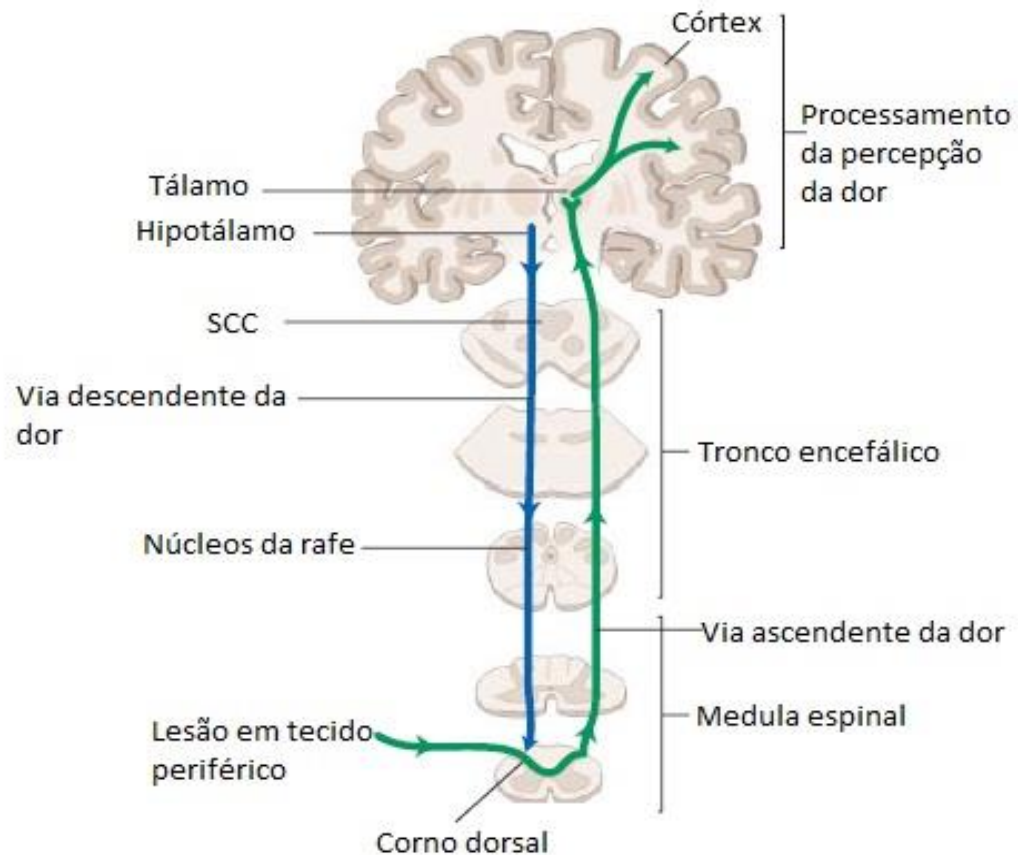


Figura 2. Via ascendente de dor (verde) levando informações dos tecidos periféricos para estruturas do SNC (tálamo e córtex).

Fonte: Figura adaptada de MedicinaNET

https://www.medicinanet.com.br/acessomobile/?frm=/m/conteudos/acpmedicines/5701/fibromialgia_%E2%80%93_93_john_buckner_winfield.htm

Os nociceptores são encontrados em todos os órgãos e tecidos, com exceção do SNC que são ativados por qualquer estímulo nocivo, seja ele de natureza mecânica, térmica ou química (Julius D, Basbaum AI, 2001). A hipóxia ou a lesão tecidual, seguida de inflamação, promove liberação local de inúmeros mediadores (Millan MJ, 1999), entre eles, bradicinina, prótons, histamina, serotonina, metabólitos do ácido araquidônico, adenosina trifosfato (ATP), citocinas, aminoácidos excitatórios, óxido nítrico, substância P, neurotrofinas, opioides e acetilcolina (Julius D, Basbaum AI, 2001). Estes mediadores químicos ativam canais de íons na membrana plasmática do nociceptor conduzindo a propagação do estímulo

nociceptivo por meio de alterações na permeabilidade da membrana da fibra nervosa, gerando potenciais de ação (Messlinger K, 1997).

As fibras aferentes que conduzam informação nociceptiva para medula espinhal podem ser do tipo A β , fibras mielinizadas que respondem a estímulos táteis, fibras A δ que também são mielinizadas e responsáveis pela propagação rápida do estímulo doloroso, e fibras C, que são amielínicas e responsáveis pela condução dolorosa lenta (Schaible HG, 2007).

O glutamato é o principal mediador da transmissão sináptica entre as fibras aferentes primárias e neurônios do corno dorsal onde ativa receptores como alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA). Outros mediadores podem interferir e modular a transmissão sináptica em medula espinhal como o BDNF, prostaglandinas, ATP e substância P (Schnitzler A, Ploner M, 2000). Informações nociceptivas da periferia se propagam via neurônios do trato ascendente atingindo o sistema tálamo cortical que traduz a sensação de dor (Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA, 2000).

A região talâmica é a responsável pela recepção, integração e passagem do potencial nociceptivo para o córtex, onde acontece o processamento da dor (Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA, 2000). Dentro das regiões corticais há uma complexa rede de interconexões que incluem tálamo e estruturas límbicas (Yamada et al., 2006). Estas estruturas encefálicas são responsáveis pelo sensorio discriminativo (percepção, intensidade, localização, duração, padrão temporal) e parte afetiva (relação entre dor e humor, atenção, tolerância e racionalização e os componentes de experiência da dor) (Latremoliere A, Woolf CJ, 2009).

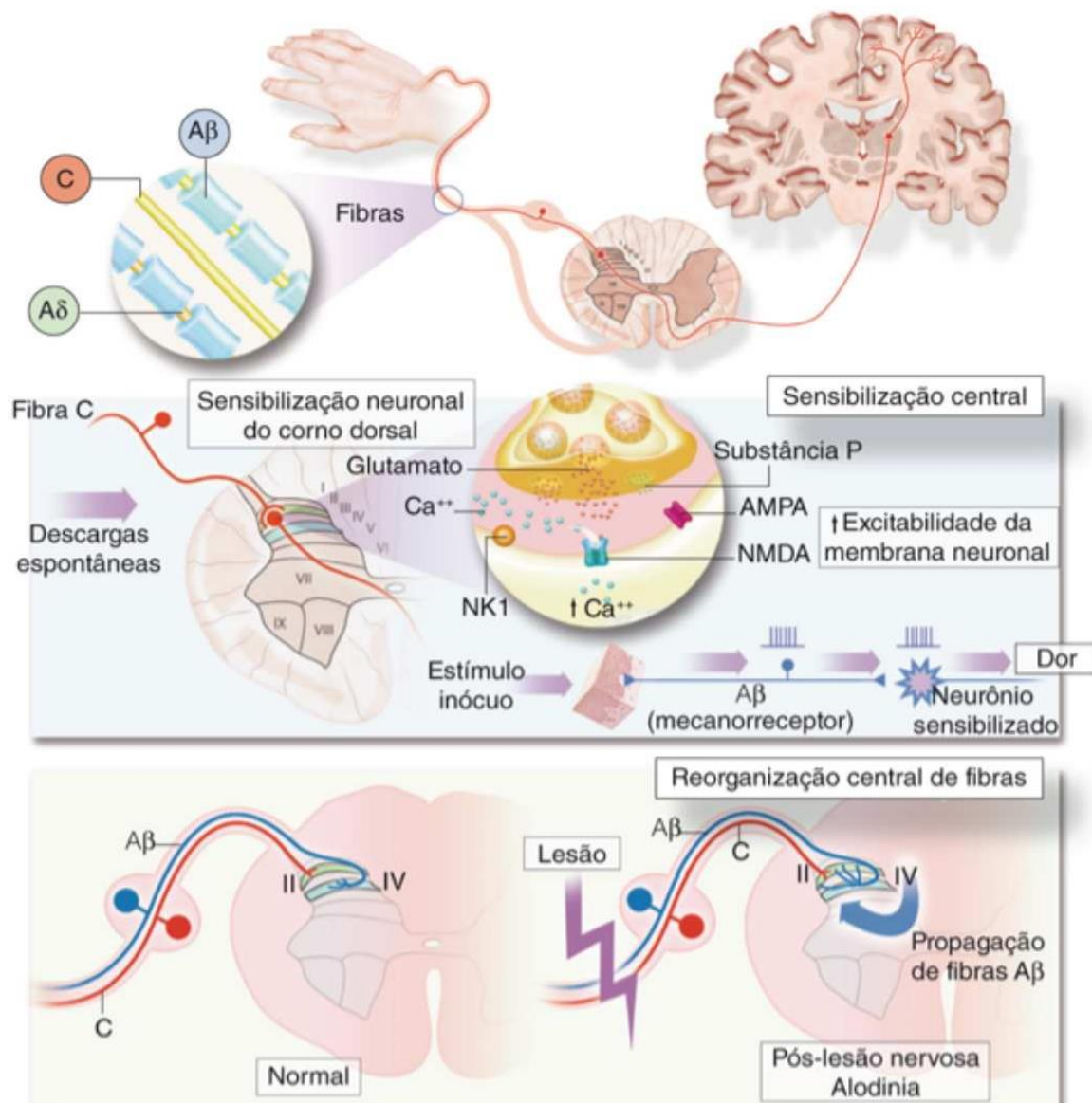


Figura 3: Transmissão do estímulo nociceptivo pela via ascendente da dor.

Fonte: www.rgrpublicacoes.com.br/

2.3 Dor Pós-Operatória

Dor pós-operatória é uma dor aguda, ocorre em repouso e é exacerbada pela tosse, deambulação e estímulo mecânico. A analgesia eficiente fornece conforto ao paciente e reduz a morbidade e a mortalidade após a cirurgia (Brennan et al., 1996). Novos estudos com foco nos mecanismos da dor causada pela incisão cirúrgica continuam sendo realizados (Brennan et al., 2005), objetivando o desenvolvimento de novos tratamentos, sobretudo de técnicas de analgesia regional e técnicas não farmacológicas para controle da dor pós operatória (Zahn et al., 2002).

Estudos utilizando modelo de dor pós-incisional em ratos indicam que a dor e a hiperalgesia pós incisão possuem características específicas (Pogatzki; Raja, 2003). Traumas teciduais decorrentes de procedimentos cirúrgicos a partir da ativação de nociceptores geram quadros de sensibilização periférica. Em decorrência destes processos, os pacientes apresentam dor em repouso e respostas exacerbadas a estímulos no local da lesão (hiperalgesia primária e secundária) (Dahl JB, Kehlet H, 2006).

Esta dor apresenta dois componentes, periférico e central (Pogatzki-Zahn et al., 2007), ocorre hiperalgesia primária a estímulos mecânicos e térmicos indicando a ocorrência de sensibilização periférica no aferente primário (Zahn e Brennan, 1999). A sensibilização periférica conduz a hiperalgesia primária, definida como uma resposta exagerada a estímulo térmico ou mecânico na área de incisão. Este processo envolve fibras aferentes primárias e é caracterizado pela redução no limiar de resposta, aumento na magnitude da resposta para estímulos supra limiares, aumento na atividade espontânea, bem como aumento das áreas em que estímulos geram potenciais de ação (Brennan et al., 2005).

Diferentes procedimentos cirúrgicos envolvem diferentes órgãos e tecidos, no sítio cirúrgico e nas proximidades, criando uma variedade de padrões de sensibilização de

nociceptores e diferenças no local tipo e intensidade da dor pós-operatória (Pogatzki, Gebhart, Brennan, 2002).

Mediadores liberados local e sistemicamente como prostaglandinas, citocinas (ex. TNF alfa, IL1 β , IL6, entre outros...) e neurotrofinas (ex. *NGF*, *GDNF*, *NT3* e *NT5* e *BDNF*), durante e após o procedimento cirúrgico, contribuem para a sensibilização de nociceptores (Spofford, C. M, Brennan, T. J, 2012).

Diminuição do pH e da pressão de oxigênio e aumento da concentração de lactato promovem a percepção do sítio cirúrgico por vários dias, contribuindo para sensibilização periférica e consequente hiperalgesia pós-incisional, com participação de canais iônicos sensíveis a ácido (Kido, K et al., 2013).

A transmissão do estímulo nociceptivo aumenta a resposta neuronal em nível de SNC, fenômeno definido como sensibilização central, que envolve prolongamento da excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula por estímulos localizados fora da área da injúria (Brennan et al., 2005). Este fenômeno é conhecido como hiperalgesia secundária, definido como um aumento da resposta à dor gerada por estímulos adjacentes a lesão (Zahn et al., 2002). A magnitude da sensibilização central depende de fatores como localização do sítio cirúrgico e tamanho da lesão tecidual (Vandermeulen EP, Brennan TJ, 2000).

O processo de sensibilização periférica e hiperalgesia envolve o receptor glutamatérgico do tipo AMPA (Zahn, P. K, et al., 2005). Quinases extracelulares fosforiladas reguladas por sinal (ERK), BDNF, TNF α , proteína quinase fosfatada ativada por mitógeno (MKP)3, monoamina oxidase (MAO) B, receptores *toll-like* (TLR) 4, cicloxigenase (COX) 2 estão entre os mediadores envolvidos na sensibilização central decorrente da incisão cirúrgica (Hayashida K1, et al., 2007).

Tem sido proposto que o bloqueio da transmissão do estímulo nocivo até o SNC prévio ao procedimento cirúrgico reduz a dor pós-operatória de forma mais efetiva que o pós

lesão (Zahn et al., 2002). A eficácia desta técnica, conhecida como analgesia preemptiva, foi demonstrada em modelos animais de inflamação (Woolf; Chong, 1993), de lesão produzida por agentes químicos e de dor neuropática (Moiniche et al., 2002), porém resultados de estudos pré-clínicos de dor pós-operatória não corroboram estes dados (Kehlet; Holte, 2001).

Durante o procedimento cirúrgico nervos podem ser lesados, gerando descargas espontâneas capazes de alterar a intensidade da dor no período pós-operatório e são envolvidos com a gênese da dor neuropática (Martinez V et al., 2012).

A incidência de dor crônica pós-operatória (DCPO) é muito variável, ocorre tanto após cirurgias de grande complexidade, como toracotomia, como após cirurgias menos complexas como de hérnia inguinal e vasectomia (Yung PS, et al., 2005). Esta incidência após amputação de membro varia de 30% a 81%; após toracotomia e hérnia inguinal, de 11,5% a 47%; após colecistectomia, de 3% a 56%; após cirurgia mamária, de 10% a 50%; após vasectomia de 15%; após cesariana de 6% a 18% e após parto normal de 4% a 10% (Vermelis JM, et al., 2010).

2.4 Modulação da Dor

Os mecanismos endógenos supressores da dor compreendem sistemas modulatórios que passaram a ser conhecidos após a apresentação da “teoria de comporta”, proposta por Melzack e Wall em 1965. Segundo esta teoria, a supressão da dor decorreria da inibição pré-sináptica na medula espinhal resultante da colisão entre potenciais dos aferentes primários e os antidrômicos originados na substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal. A ausência de correspondência anatômica, eletrofisiológica, neuroquímica e de achados clínicos que sustentassem a “teoria de comporta” como originalmente idealizada, fizeram com que esta teoria não fosse mais aceita tal como apresentada (Carvalho et al., 1999).

Sabe-se que sinais dolorosos, que chegam ao corno dorsal da medula, ativam interneurônios inibitórios, os quais fazem sinapses com neurônios aferentes primários e, em certos casos, com os neurônios ascendentes secundários, modulando a transmissão do estímulo por meio da modulação de opióides, noradrenalina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina e estrogênio (Driessen, 2007).

Neurônios não-nociceptivos A α e A β mielinizados transmitem estímulos inibitórios, e em nível supra-espinhal, inibem a família de neurônios T (*trigger cells* ou gatilho), responsáveis pela percepção da dor. Estes neurônios são estimulados por fibras A δ e C, sendo a percepção da dor dependente do equilíbrio entre as vias inibitórias e excitatórias (Woolf et al., 1999).

Os peptídeos opióides endógenos, amplamente distribuídos no encéfalo, sistema imune, glândulas endócrinas e exócrinas são potentes moduladores da dor, β -endorfina, encefalina e dinorfina que se ligam a receptores opióides específicos (Foord et al., 2005).

A ativação dos receptores opióides, inibe a enzima adenilato ciclase, diminuindo os níveis de AMPc. Em nível pré-sináptico, este processo bloqueia canais de Ca²⁺ voltagem-dependente, diminuindo o cálcio intracelular e conseqüentemente, a liberação de mediadores

excitatórios. Em nível pós-sináptico, ocorre abertura de canais de K^+ aumentando o efluxo de K^+ , promovendo uma hiperpolarização da membrana diminuindo a propagação do estímulo. Dessa forma diminui a excitabilidade de nociceptores periféricos e a propagação de potenciais de ação (Stein et al., 2003).

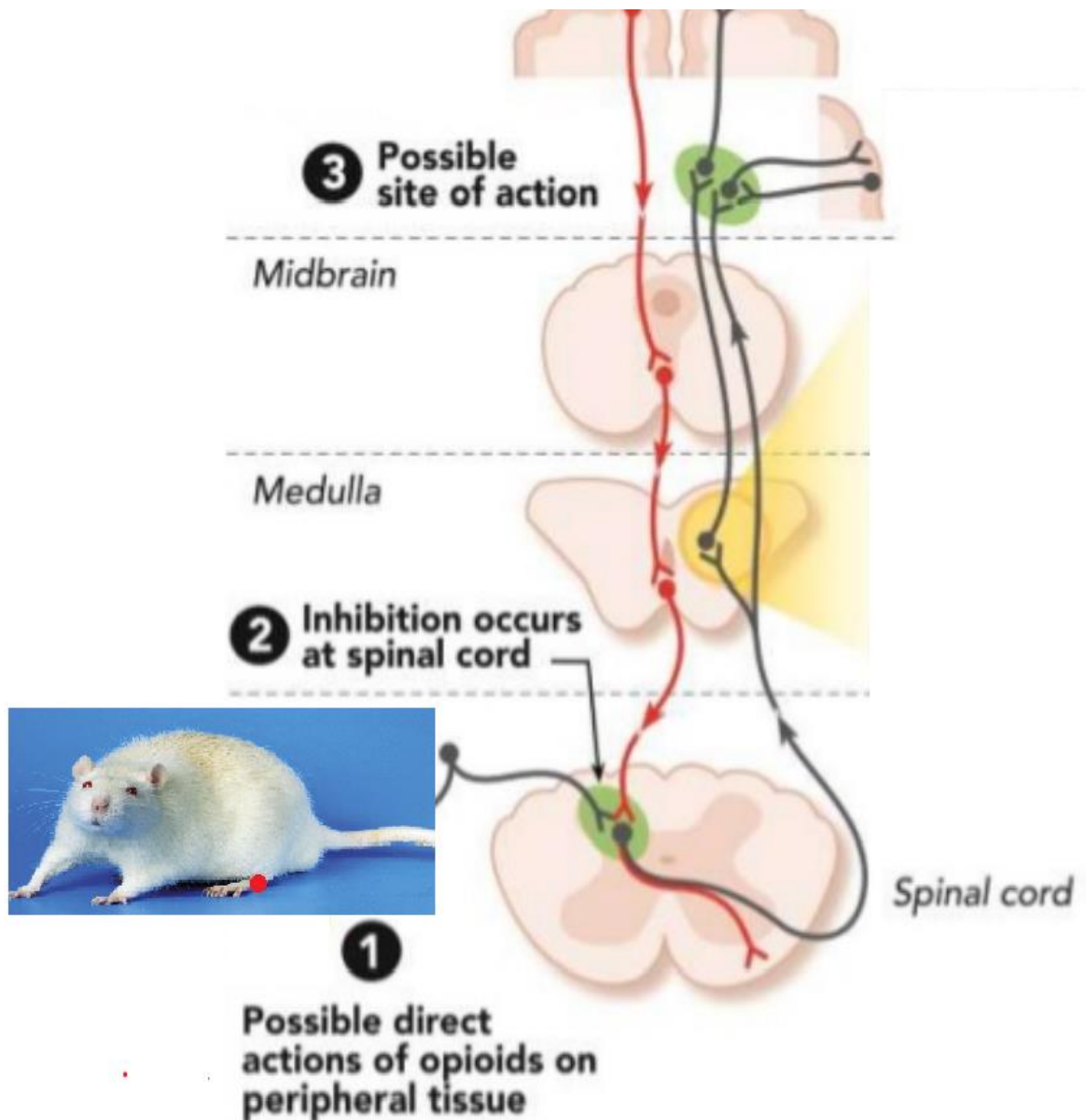


Figura 4 – Modulação da dor.

Fonte: Figura modificada do livro ACS Surgery – Principles e practice.6th edition.

2.5 Neuromodulação

Neuromodulação é definida como uma alteração de atividade neural por meio de agentes magnéticos ou elétricos aplicados na periferia ou em SNC (Zaghi et al., 2009). É interessante salientar que desde o início da era cristã a estimulação cerebral por meio de corrente elétrica tem sido utilizada, com registros de 46 a.C (Brunoni et al., 2011). O médico Scribonius Largus, na Roma Antiga, utilizava um peixe elétrico para tratamento de dor de cabeça de um imperador romano (Rigonatti, 2004 apud Brononi et al., 2001).

No início do século XIX, Giovanni Aldini, removia a calota craniana e usava pilha voltaica para estimular o córtex cerebral, a estimulação do córtex contralateral gerava contrações musculares (Brunoni, et al., 2011). Mas, foi em meados do século XX, que a neuromodulação sofreu uma revolução. Na década de 1950 observou-se potencial de membrana do axônio em repouso e durante a condução do estímulo. Assim foi possível verificar o efeito da estimulação elétrica tanto do ânodo quanto do cátodo. Até então as técnicas eram aplicadas somente de forma invasiva, em que um dos eletrodos era inserido sobre ou dentro do córtex do animal. Anos depois estudos em humanos utilizaram uma corrente fraca de forma não invasiva (Brunoni et al., 2011).

Em 1960 e 1970 estudos com estimulação transcraniana por corrente contínua foram realizados em paciente saudáveis e pacientes depressivos. Em 1971, Shimogi et al. utilizaram a estimulação de medula espinhal para dor neuropática e no final do século XIX, D'Arsonval foi o primeiro a aplicar algo semelhante com a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Por volta de 1985 foi desenvolvido o primeiro aparelho de EMT por Anthony Barker (Chae et al., 2001).

Nos anos de 1990 houveram grandes avanços no tratamento do Parkinson por meio da técnica de estimulação cerebral profunda. Em 1997 a técnica foi aprovada para o

tratamento do tremor essencial e em 2002 o uso desta técnica como tratamento do Parkinson foi aprovado.

De 1998 a 2000 os professores Priori, Nitsche e Paulus que reintroduziram a ETCC na pesquisa clínica (Brunoni et al., 2011), retornando a ser foco de estudo, e começou a ser utilizada a técnica de eletroconvulsoterapia - ECT (Ávila, 2010).

Outros avanços na área decorreram de experimentos com animais, destaca-se Gustav Theodor Fritsch e Eduard Hitzig, que, estimulando o córtex de cães, resultou na publicação de um artigo clássico em neurociência “Sobre a Excitabilidade Elétrica do Cérebro” (Vieira, 2012).

As técnicas neuromodulatórias são classificadas como invasivas e não invasivas. Dentre as invasivas encontra-se a estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation - DBS*) e a estimulação de medula espinhal (*Spinal Cord Stimulation – SCS*) (Falowski, 2008). Quanto as não invasivas duas técnicas são propostas para modulação da excitabilidade cortical: a Estimulação Magnética Transcraniana (*Transcranial Magnetic Stimulation – TMS*) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC (Fregni et al., 2006).

2.6 ETCC e Dor Aguda

ETCC é uma técnica de neuromodulação que envolve a alteração da ação central, periférica e autonômica (Plow, Pascual-Leone et al., 2012), com baixo risco e desconforto, que quando utilizada em sessões repetidas pode apresentar um efeito duradouro (Nitsche et al., 2004; Nitsche et al., 2008; Cioato et al., 2016).

ETCC de fraca intensidade é uma modalidade de estimulação cerebral segura apresentando a vantagem de poder ser combinada com outras intervenções farmacológicas ou não. (Nitsche et al., 2003). O princípio da ETCC baseia-se na estimulação elétrica, onde uma corrente fraca é aplicada sobre o couro cabeludo visando criar um campo elétrico entre o ânodo e o cátodo, estimulando regiões corticais (Nitsche et al., 2003, Raghavan et al., 2008). A estimulação ânodal despolariza (aumenta excitação) e a estimulação catodal, hiperpolariza (diminui excitação) os neurônios (Nitsche et al., 2008, Rosen et al., 2009). O efeito da ETCC em um curto prazo (agudo) tem sido sugerido pela diminuição ou aumento do limiar de repouso neuronal por meio das estimulações anódica ou catódica respectivamente (Ruschewyhet al., 2011).

Existem evidências de que o alívio da dor pela ETCC dependa da projeção de fibras do córtex motor para estruturas envolvidas em seu processamento, como o tálamo e núcleos do tronco cerebral (Drouot, Nguyen et al., 2002). Estudos recentes de nosso grupo de pesquisa em modelos animais mostram efeitos imediatos e duradouros sobre a nocicepção após tratamento com a ETCC (Adachi, et al., 2012; Laste, et al., 2012; Adachi, et al., 2015; Cioato et al., 2016).

O efeito na resposta nociceptiva da ETCC resulta de alteração no limiar de repouso neuronal (Ruschewyhet al., 2011), e os efeitos em longo prazo envolvem outros mecanismos com a participação do BDNF e de receptores glutamatérgicos N-metil D-Aspartato (NMDA) relacionados a plasticidade sináptica (Fertonani et al., 2010; Antal et al., 2010; Marques Filho,

et al., 2015). Brunoni et al (2011) afirmam que, as principais vantagens da ETCC em relação a outras técnicas é possuir baixo custo, poucos efeitos colaterais, geralmente benignos, alta tolerabilidade e potencial eficácia nas diversas especialidades médicas.

O equipamento de ETCC é composto por quatro componentes básicos: 1: dois eletrodos, cátodo e ânodo, 2: amperímetro (medidor da intensidade da corrente elétrica) 3: potenciômetro e 4: um jogo de baterias para geração da corrente elétrica contínua (Brunoni, 2012). ETCC pode ser combinada a outros métodos e é segura para ser aplicada em seres humanos. Portanto, ETCC é uma opção terapêutica não farmacológica e de baixo custo que pode prevenir ou amenizar as respostas a dor aguda desencadeada por incisão cirúrgica (Nitsche et al., 2003).

Dor aguda representa uma experiência sensitiva de avaliação subjetiva e intransferível na defesa da integridade do organismo, temporalmente associada a um risco potencial de lesão tecidual. Dor aguda é consequente da lesão corporal, sendo bem localizada e desaparece na cura ou na remoção do estímulo causal. Demanda tratamento médico imediato, exceto em algumas situações clínicas, como o abdome agudo em função de seu valor diagnóstico e prognóstico (Berman, 2003).

Dor aguda não é um evento isolado, é sim uma sucessão de eventos de modo linear e não linear, que leva a um estado de hiperatividade defensiva, aumentando a chance de detecção de novos estímulos e otimizando o sistema de defesa. É considerada resposta fisiológica, normal e previsível aos estímulos térmicos, químicos ou mecânicos adversos, caracterizada por curta duração e reversão total do fenômeno com a interrupção do estímulo. Atualmente, é classificada como dor adaptativa (Woolf, 2004; Oliveira et al., 2010).

Dor aguda é um poderoso indutor de estresse e induz um estado de alerta. Está associada a uma resposta neuro-humoral caracterizada pelo aumento das concentrações tanto de cortisol como de catecolaminas, resultando em reações de hiperatividade autonômica

(Park et al., 2015; Kvetnansky et al., 2013). A percepção de dor aguda é fruto de uma interação complexa que envolve fatores sensitivos, emocionais e comportamentais (Kehlet et al., 2006).

Para tratamento da dor aguda utilizando a ETCC ainda poucos estudos foram publicados. Em estudos da aplicação de ETCC em tratamento de doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos demonstram que a ETCC atua alterando a força sináptica, uma vez que, processos de plasticidade cerebral duradouros dependem de mudanças que ocorrem diretamente na força sináptica, como alterações nas espinhas dendríticas (Nitsche et al., 2008).

Entre os estudos clínicos utilizando ETCC, destacam-se: com pacientes portadores de doenças de Parkinson (DP), os fatores investigados pela neuromodulação com ETCC incluem aqueles que induzem liberação de dopamina e que podem normalizar a excitabilidade cortical anormal ou atividade de redes neurais. Para Ferrucci e colaboradores, utilizando ETCC com pacientes portadores de Alzheimer, a ETCC anódica melhorou significativamente a memória de reconhecimento, enquanto que a ETCC catódica diminuiu significativamente a precisão nas tarefas e de reconhecimento de palavras. Com relação a estudos da ETCC no tratamento de depressão, Fregni e colaboradores constataram melhora na memória de trabalho e Boggio e colaboradores demonstraram aumento de respostas corretas para figuras com conteúdo emocional positivos. Já as compulsões por álcool, drogas ilícitas e alimentos, estudos tem evidenciado redução no desejo por cigarros, cocaína, álcool e alimentos após tratamento com ETCC.

Trabalhos do nosso grupo de pesquisa tem demonstrado efeitos da ETCC em modelos de hiperalgesia induzida por estresse crônico (Adachi et al., 2012, 2016), dor crônica inflamatória (Laste et al., 2012), e dor neuropática (Cioato et al., 2016).

Estes dados suportam a necessidade de busca de possíveis marcadores associados a mecanismos implicados no processo fisiopatológico que envolve a dor aguda e dos tratamentos neuromodulatórios, como a ETCC.



Figura 05: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua – ETCC. **Fonte:** Fotos do grupo de pesquisa Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré – Clínicas.

2.7 Modelo cirúrgico adaptado de Brennan

A dor pós-operatória ainda é fator de alta morbidade e desconforto. Existem grandes evidências indicando que o tratamento adequado da dor aguda pós-operatória diminui a morbidade após cirurgia, melhora o estado do paciente, assim como, reduz o custo total do tratamento (Kehlet e Wilmore, 2002).

É conhecido também que o alívio da dor pós-operatória previne, a longo prazo, a cronificação da dor ou persistência patológica no período pós-operatório (Lavand'homme, 2011).

O desenvolvimento de modelos experimentais para o estudo da dor pós-operatória se fez necessário para facilitar o entendimento dos mecanismos geradores e de manutenção da dor pós-operatória, de maneira a facilitar a instituição de tratamentos mais eficazes para o controle dessa morbidade e de outros sintomas decorrentes dela (Kang e Brennan, 2013).

Vários são os modelos pré-clínicos descritos de dor pós-operatória. Dentre eles estão a ovariectomia em ratas (Lascelles et al., 1995), a laparotomia subcostal (Martin et al., 2004) e a toracotomia em ratos (Buvanendran et al., 2004).

O modelo mais consagrado e, a partir do qual, foi obtido maior conhecimento sobre a fisiopatologia e mecanismos da dor pós-operatória, foi o modelo de incisão plantar descrito por Brennan et al. (1996). A partir dele, foi verificado que a dor pós-operatória experimental apresenta componente de dor espontânea e dor evocada ou provocada. Este comportamento é semelhante ao observado na prática clínica, quando os pacientes operados apresentam dor espontânea durante o repouso, geralmente de curta duração, de intensidade moderada e com boa resposta aos opioides e anti-inflamatórios não esteroidais.

O modelo de incisão plantar tem sido utilizado para avaliação de hiperalgesia primária e secundária após diferentes estímulos (mecânico, térmico e químico), alterações na

excitabilidade neuronal na medula espinhal, efeito de opioides e anestésicos locais por via intratecal (Brennan et al., 1997; Xu et al., 2010).

Os mecanismos mais importantes na sensibilização periférica são liberação de mediadores inflamatórios, isquemia e acidose local (Woo et al., 2004). O componente central da dor operatória ocorre em função do fenômeno de sensibilização central e é percebido como a hiperalgesia secundária, que ocorre na região circunjacente à incisão cirúrgica e que está ligada à sensibilização dos neurônios de segunda ordem presentes no corno dorsal da medula, principalmente nas lâminas I, II e V de Rexed (Zahn e Brennan, 1999).

O modelo de incisão plantar que os autores têm estudado extensivamente consiste em uma incisão que é feita na face plantar do membro pélvico direito (Brennan et al., 1996). Sob anestesia com isoflurano com indução à 5% e manutenção à 2,5%, é realizada antisepsia com clorexidina alcoólica à 0,5% ,1 cm de incisão longitudinal é feita com uma lâmina de bisturi número 15, através da pele e fáscia plantar, começando a 0,5 cm da borda proximal do calcanhar e estendendo para os dedos.

A origem e inserção muscular são mantidas intactas. O *nylon* 5.0 é usado para suturar a incisão e minimizar a resposta inflamatória ao material de sutura, e é removido 24 horas após o procedimento seguindo o protocolo de Brennan et al., 1996.

Abaixo, algumas figuras ilustrativas do desenvolvimento da técnica seguindo os princípios do modelo cirúrgico de Brennan que foi realizado neste estudo.

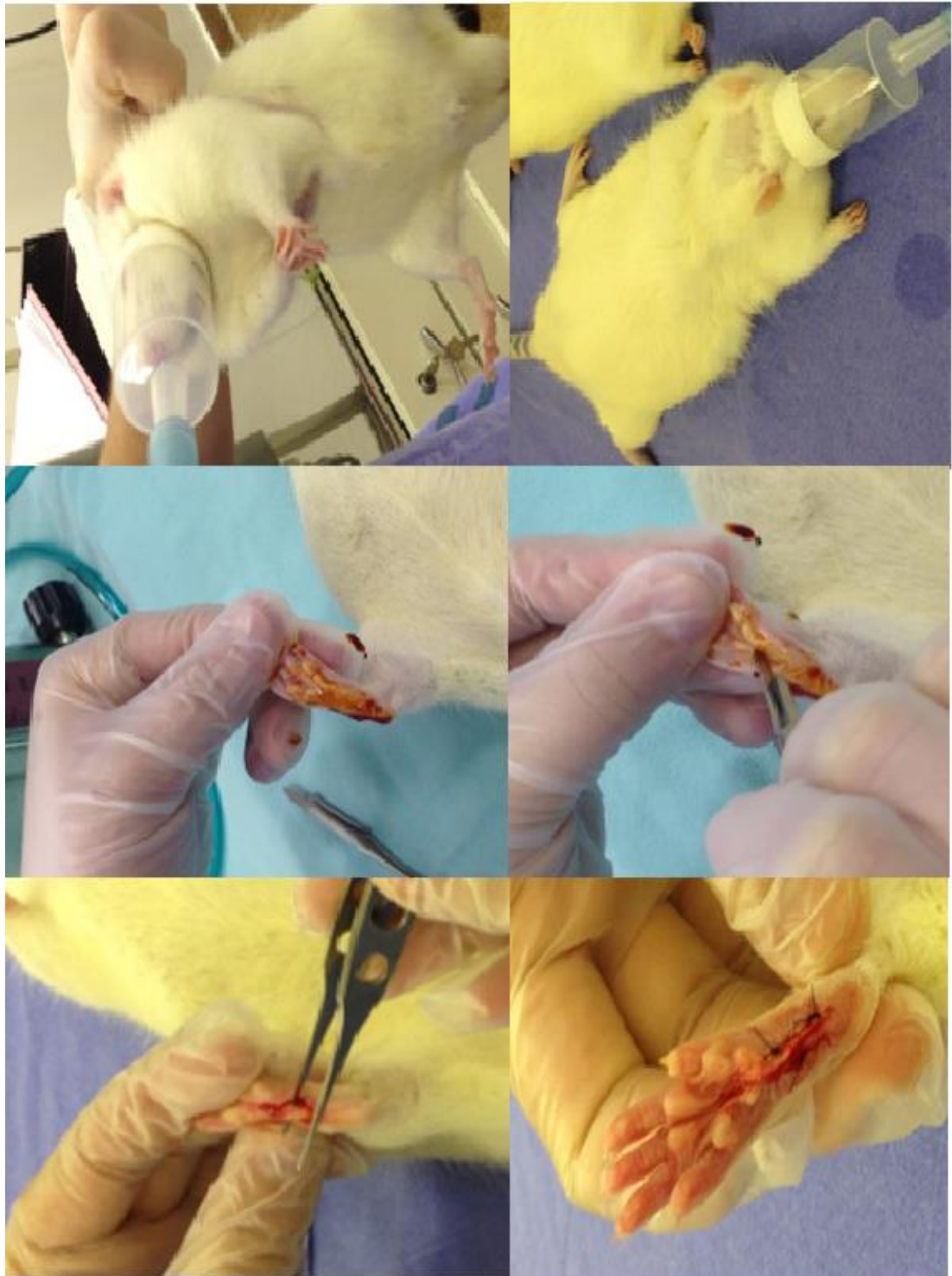


Figura 06: Modelo cirúrgico de Brennan.

Fonte: Fotos do grupo de pesquisa Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré – Clínicas.

2.8 Biomarcadores

Biomarcadores podem ser utilizados como parâmetros para confirmação de diagnóstico, relação causa-efeito e efetividade de tratamento. Estes, podem ser encontrados periférica ou centralmente, sendo de fácil mensuração em soro ou plasma.

Os níveis de BDNF, uma neurotrofina envolvida com neuroplasticidade, podem ser alterados por insultos diversos, como dor, estresse, depressão entre outros. Esta neurotrofina tem um papel crucial no processo sináptico de potenciação de longa duração (do inglês, LTP, *LongTermPotentiation*) (Kossel, Cambridge et al., 2001) essencial para desencadear e sustentar o processo de memória e de dor. Além disto, o BDNF tem efeitos difusos no sistema de neurotransmissão monoaminérgica, serotoninérgica e dopaminérgica (Calabrese et al., 2013; Aboul-Fotouh, 2015; Collo et al., 2014). Apesar do progresso substancial em estudos com animais, a relevância desta neurotrofina nos processos dolorosos agudos carece de investigação o que reforça a importância de investigar seu papel como marcador no processo fisiopatológico da dor aguda.

As citocinas são um grupo de moléculas envolvidas com processos pró e anti-inflamatórios. Dentre as inúmeras moléculas com estas funções podemos citar o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucinas IL1, IL4, IL6, IL10, entre outras. TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T (Oliveira et al., 2011) que além de mediador pró-inflamatório está associado com a excitabilidade de neurônios nociceptivos periféricos. Esta citocina pode mediar hipersensibilidade a dor aguda. A administração periférica de TNF- α demonstrou aumento da atividade nas fibras nociceptivas por estímulos agudos mecânico e térmico (Guedes et al., 2015) e afetam as funções do sistema nervoso central por meio dos mecanismos autonômicos, neuroendócrinos e comportamentais (Webster et al., 2002).

IL-1 é primariamente produzida por macrófagos, monócitos e células não imunológicas

na lesão celular, infecção e inflamação. Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória(Oliveira et al., 2011).

IL-4 é produzida por linfócitos-T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos e atua sobre macrófagos ativados, reduzindo os efeitos das citocinas IL-1, TNF- α e IL-6.

IL-6 é secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos e eosinófilos, esta interleucina é um importante mediador da fase aguda de processos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura. É importante marcador do grau de lesão tecidual durante o procedimento cirúrgico, seu aumento excessivo e prolongado está associado a uma maior morbidade pós-operatória.

IL-10 é sintetizada em células imunológicas e tecidos neuroendócrinos. Atua inibindo citocinas pró-inflamatórias, principalmente o FNT, IL-1 e IL-6, e estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. (Oliveira et al., 2011). Desta forma as citocinas, pelo seu envolvimento com o processo inflamatório e os mecanismos de dor, podem ser alvo de tratamentos que visem abreviar processos álgicos.

3 MARCO CONCEITUAL

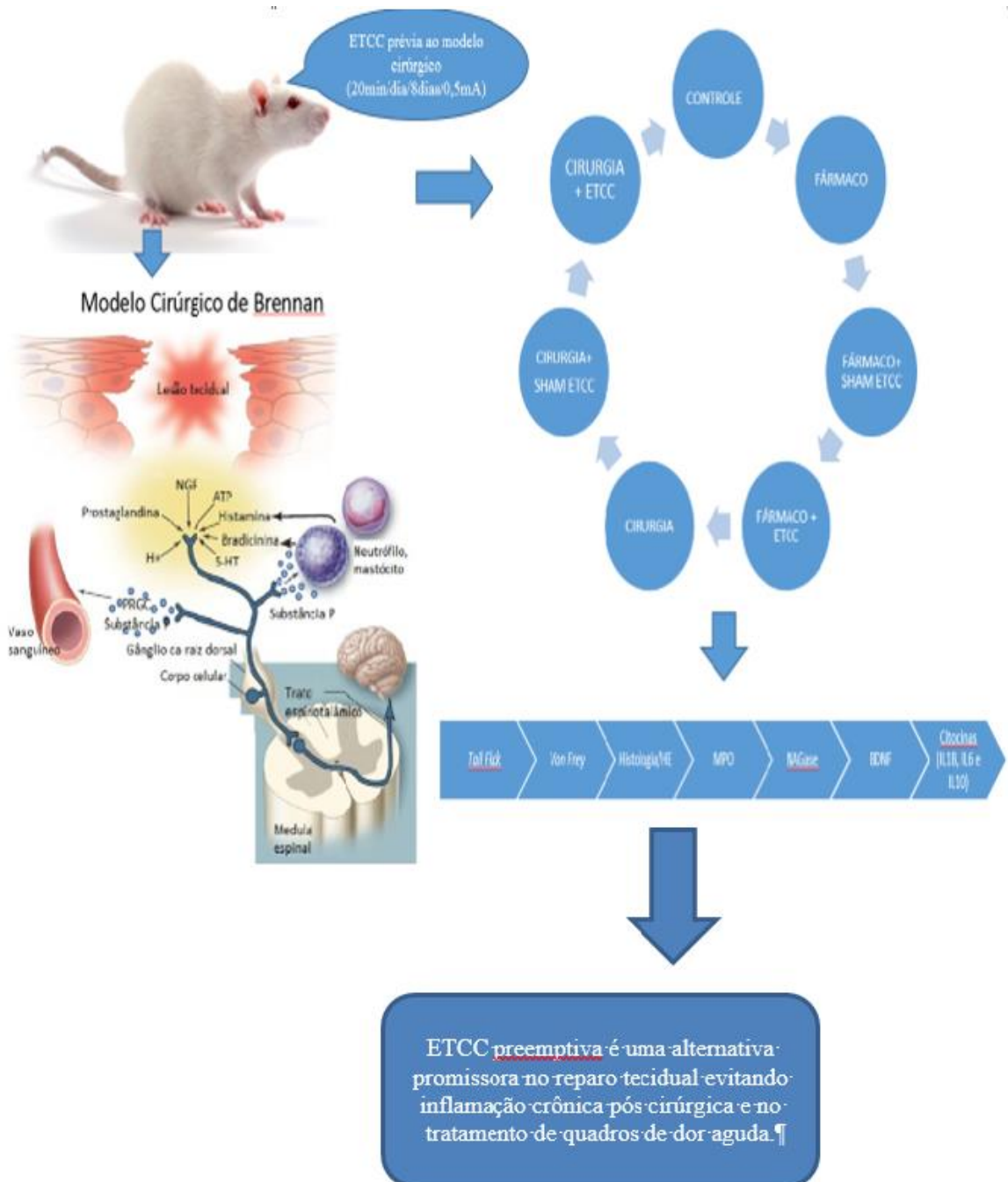


Figura 8 – Marco Conceitual do efeito da ETCC na dor pós-operatória em ratos.

4 JUSTIFICATIVA

Dor pós-operatória é uma condição clínica tratável, mas muitas vezes de difícil manejo pois a prevalência de pacientes que apresentam dor moderada ou forte é de 50% e 70% no período pós-operatório (Apfelbaum et al.,2003).O controle efetivo da dor é essencial para o cuidado do paciente cirúrgico. A terapia farmacológica visa minimizar o desconforto, prevenir efeitos deletérios e facilitar processo de recuperação, reduzindo custos com fármacos e internação(Moraes et al; 2008).

O tratamento inadequado da dor pós-operatória acarreta problemas relacionados ao aumento de complicações pós-operatórias e conseqüentemente tempo de internação. Desta forma, aumentando custos para sistema de saúde e diminuição do pagamento por produtividade devido a inferior qualidade dos cuidados (Pimenta et al, 2001).Por ser um importante problema terapêutico, modelos pré-clínicos e clínicos de dor pós-operatória revestem-se de particular importância na investigação do mecanismo fisiopatológicos da dor pós-operatória persistente e na avaliação de novas terapias eficazes e seguras que auxiliem na recuperação dos pacientes.

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é um tratamento neuromodulatório não invasivo e de baixo custo, podendo representar uma alternativa não farmacológica no tratamento da dor. No entanto são necessários estudos que busquem elucidar de seu mecanismo de ação e fundamentem seu uso clínico. Há poucos estudos clínicos na literatura demonstrando a eficácia da terapia com ETCC em indivíduos com dor aguda (Millan, 1999 apud Okano et al, 2013).

Desta forma, fica evidente a importância da realização de estudos com modelos animais que envolvam o uso dessa nova terapêutica, avaliando o seu impacto nas respostas nociceptivas e inflamatória Além disto, espera-se que a compreensão do efeito da ETCC

preemptiva na dor pós-operatória nos permita atingir o espectro clínico por meio de uma abordagem translacional.

Nossa hipótese é que a ETCC preemptiva diminui a dor pós-operatória e altera níveis centrais e periféricos de marcadores inflamatórios e de neuroplasticidade .

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Investigar o efeito da exposição prévia ao tratamento repetido com ETCC sobre parâmetros nociceptivos, bioquímicos e morfológicos de ratos submetidos a um modelo de dor pós-operatória.

5.2 Objetivos secundários

- Avaliar a hiperalgesia térmica por meio do aparato de *Tail Flick*;
- Avaliar alodinia mecânica por meio de teste de *Von Frey* eletrônico;
- Avaliar os níveis de BDNF em medula espinhal, tronco encefálico, hipocampo e córtex frontal.
- Avaliar os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL1 β , IL6) e anti-inflamatórias (IL10) em medula espinhal, tronco encefálico, hipocampo e córtex frontal.
- Avaliar morfologia da lesão operatória por hematoxilina eosina;
- Avaliar as atividades mieloperoxidase (MPO) e N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAGase) no membro pélvico direito.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Antal A, Terney D, K?hnl S, Paulus W. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *J Pain Symptom Manage*.2010;39:890–903.
- 2 - Adachi, L. N. S., Caumo, W.,Laste, G., Medeiros, L. F., Rozisky J. R., Souza, A. de, Fregnid, F., Torres, I. L.S., 2012. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *brain research* 1489 (2012) 17 – 26.
- 3-Ávila. M,D. Eletroconvulsoterapia:da origem a aplicação modificada. Trabalho de Conclusão de curso pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.
- 4-Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under managed. *Anesth Analg*. 2003; 97:534-40.
- 5-American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 3rd ed. Skokie; 1993.
- 6- Breit R, Van der Wall H. Transcutaneous electrical nerve stimulation for postoperative pain relief after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19:45-8.
- 7-Borckardt JJ, Reeves S, George MS. The potential role of brain stimulation in the management of postoperative pain. *Journal of pain management*. 2009;2(3):295-300.
- 8-Basbaum AI, Jessell TM. Pain.Principles of Neuroscience. 2013. p.530–55.
- 9- Battastini AM, da Rocha JB, Barcellos CK, Dias RD, Sarkis JJ. Characterization of an ATP diphosphohydrolase (EC 3.6.1.5) in synaptosomes from cerebral cortex of adult rats.*Neurochem Res*. 1991 Dec;16(12):1303-10.
- 10-Bickler, P. E. and C. S. Fahlman (2006). "The inhaled anesthetic, isoflurane, enhances Ca²⁺-dependent survival signaling in cortical neurons and modulates MAP kinases, apoptosis proteins and transcription factors during hypoxia." *AnesthAnalg* 103(2): 419-429.
- 11-Burnstock G. Physiopathological roles of P2X receptors in the central nervous system.*Curr Med Chem*. 2015;22(7):819-44. Review.
- 12-Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat_model_of incisional pain.*Pain*. 1996 Mar;64(3):493-501.

- 13-Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
- 14- Brunoni A. R, Pinheiro F. S, Boggio O. S. (2011). Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. In: Felipe Fregni, Paulo Sérgio Boggio. (Eds.). *Neuromodulação Terapêutica: Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral não invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia*. São Paulo: Savier Editora, p. 65-75.
- 15-Brunoni, A. R. (2012). Tratamento do Transtorno Depressivo Maior com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e Sertralina: umensaio Clínico, randomizado, fatorial. Tese de Doutorado, Neurociências e Comportamento. Universidade de São Paulo.
- 16-Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 1133-1145.
- 17- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2011). Estimulação Elétrica no Sistema Nervoso Central: Uma breve revisão histórica. In: Felipe Fregni, Paulo Sérgio Boggio, André Russowsky Brunoni. (Ed.). *Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços -da estimulação cerebral não invasiva em neurologia*. São Paulo: Sarvier, p. 3-20.
- 18-Berman BM – Integrative approaches to pain management: how to get the best of both worlds. *BMJ*,326:1320-1321.2003.
- 19-Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM, Nagalla SN, Tuman KJ. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent post thoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2004; 99:1453-60.
- 20-Coghill RC, Mchaffie JG, Yen Y. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *PNAS*.2003;100:8538–42.
- 21-Calabrese F, Guidotti G, Middelman A, Racagni G, Homberg J, Riva MA.Lack of serotonin transporter alters BDNF expression in the rat brain during early postnatal development.*Mol Neurobiol*. 2013 Aug;48(1):244-56. doi: 10.1007/s12035-013-8449-z. Epub 2013 Apr 9.
- 22- Castilho VM, Macedo CE. Role of benzodiazepine and serotonergic mechanisms in conditioned freezing and antinociception using electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray as unconditioned stimulus in rats.BrandãoML.*Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Dec;165(1):77-85. Epub 2002 Oct 24.
- 23- Chen, W. and G. Guidotti (2001). "Soluble apyrases release adp during ATP hydrolysis."*BiochemBiophys Res Commun* 282(1): 90-95.

- 24-Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
- 25- Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *European Journal of Pain* 2013;17: 654–663.
- 26- Carvalho, M.M; Loduca, A.; Portoni, A.G.; Pimenta, C.A.M.; Figueiró, J.A.B.**Dor - um estudo multidisciplinar**. São Paulo. Summus Editorial, 1999.
- 27-Chae. J,LI.X, George. M,S. A review of the new minimally invasive brain stimulation techniques in psychiatry.*Rev Bras de Psiquiatria*. 23. 100 – 109. 2001.
- 28-D’Mello R, Dickenson AH.Spinal cord mechanisms of pain.*Br J Anaesth*. 2008 Jul;101(1):8–16.
- 29- Drouot, X., J. P. Nguyen, et al. (2002). "The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone." *Brain* 125(Pt 7): 1660-1664.
- 30- Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack’s textbook of pain*. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635–51.
- 31-Driessen, B. Pain: from sign to disease. *Clin Tech Equine Pract.*, vol. 6, issue 2, p.120-125, 2007.
- 32- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006May;122(1-2):197–209.
- 33- Fertonani, A, Rosini S, Cotelli M, Rossini P M, Miniussi C. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavior Brain Research* 311:318-208, 2010.
- 34- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS.A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia.*Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3988-98.
- 35- Foord, S.M.; Bonner, T.I.; Neubig, R.R.; Rosser, E.M.; Pin, J.P.XLVI G protein-coupled receptor list. *International Union of Pharmacology. Pharmacology Review*, v.57, n.2, p. 279-88, 2005.
- 36- Falowski S, Celii A, Sharan A. Spinal Cord Stimulation: An Update. *Neurotherapeutics*.2008;5(January):86–99.

- 37-Fong A, Schug SA. Pathophysiology of Pain: A Practical Primer. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 134:8S-14S.
- 38-Guedes S1, Barkai O1, Caspi Y1, Katz B1, Lev S1, Binshtok AM2. The role of slow and persistent TTX-resistant sodium currents in acute tumor necrosis factor- α -mediated increase in nociceptors excitability. *J Neurophysiol*. 2015 Jan 15;113(2):601-19. doi: 10.1152/jn.00652.2014. Epub 2014 Oct 29.
- 39- Gold, M. S. and G. F. Gebhart (2010). "Nociceptor sensitization in pain pathogenesis." *Nat Med* 16(11): 1248-1257.
- 40- Holson, R. R. (1992). "Euthanasia by decapitation: evidence that this technique produces prompt, painless unconsciousness in laboratory rodents." *NeurotoxicolTeratol* 14(4): 253-257.
- 41-Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203– 10.
- 42- Kang S, Brennan TJ. Plantar incision model: a preclinical model for postoperative pain. In: Handwerker HO, Arendt-Nielsen L (Eds.) *Pain models: translational relevance and applications*. Washington, DC: IASP Press, 2013.
- 43- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002; 183:630-41.
- 44- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367:1618-25.
- 45- Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
- 46- Kossel Ah, Cambridge Sb, Wagner U, Bonhoeffer T. A caged Ab reveals an immediate/instructive effect of BDNF during hippocampal synaptic potentiation. *ProcNatlAcadSci U S A*.2001;98(25):14702-7.
- 47-Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small AnimPract*. 2000;30:703–728.
- 48-Laste G, Caumo W, Naomi L, Adachi S, Ripoll J, Isabel R, et al. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Exp Brain Res*.2012;221:75–83.
- 49-Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anesthesiol*. 2011; 24:545-50.

- 50-Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*. 2009. p.895–926.
- 51-Lascelles BD, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain*. 1995;62:201-12. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999 Jan;57(1):1–164.
- 52-Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, Löscher W, Paulus W, Tergau F. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy.. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1216-24.
- 53-Lu, L. X., J. H. Yon, et al. (2006). "General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain." *Apoptosis* 11(9): 1603-1615.
- 54- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999Aug;82:121–6.
- 55-Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2009;102(2):156–67. [[PubMed](#)].
- 56-Messlinger K. [What is a nociceptor?]. *Anaesthetist* [Internet].1997;46:142–53.
- 57-Millan MJ. The induction of pain: An integrative review. *Progress in Neurobiology*. 1999. p.1–164.
- 58-Merskey H, Bogduk N. *Pain terms*. IASP Press.2011.
- 59-Merskey, H. (1994). "Logic, truth and language in concepts of pain." *Qual Life Res* 3 Suppl 1: S69-76.
- 60-Marques Filho, P. R., Vercelino, R., Cioato, S. G., Medeiros, L. F., Oliveira, C. de, Scarabelot, V. L., Souza, A., Rozisky J. R., Quevedo, A. da S., Adachi, L. N. S., Sanches, P. R. S., Fregni, F., Caumo, W., Torres, I. L. S., 2015. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Progress in NeuroPsychopharmacology&BiologicalPsychiatry* 64 (2016) 44–51.
- 61-Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.
- 62-Martin TJ, Buechler NL, Kahn W, Crews JC, Eisenach JC. Effects of laparotomy on spontaneous exploratory activity and conditioned of operant responding in the rat - A model for postoperative pain. *Anesthesiology*. 2004; 101:191-203.

- 63-Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527 Pt3:633–9.
- 64-Nitsche, M.A., 2002. Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression? *Bipolar Disord.* 4 (Suppl. 1), 98–99.
- 65-Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. Transcranial direct current stimulation: state of the art. *Brain Stimul.* 1, 206–223.
- 66-Nitsche, M.A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., Paulus, W., 2003. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current. *J. Physiol.* 293, 301–553.
- 67- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., 2003. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 56, 255–276.
- 68-Nitsche M a., Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2003Apr;114(4):600–4.
- 69-OliveiraCMB,Issy AM,SakataRK.Fisiopatologiadadorpós-operatória. *RBM* .2010; 67:415-8.
- 70-O’Connell N, Wand B, Marston L, Spencer S, De Souza L. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *Cochrane Libr.*2014;(4):1–217.
- 71-Oliveira CMB, Sakata KR, TSA, IssyAM ,Gerola LR, Salomão R Citocinas e dor. *Rev. Bras Anestesiol* 2011; 61: 2: 255-265.
- 72-Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; 116:248-73.
- 73-Paice, JA; Mahon, SM; Callahan, M. Factors associated with adequate pain control in hospitalized postsurgical patients diagnosed with cancer. *Cancer Nurs* 1991; 14:298-305.
- 74-Pimenta, CAM; Koizumi, MS; Ferreira, MTC; Pimentel, ILC. Dor: ocorrência e evolução no pós operatório de cirurgia cardíaca e abdominal. *Rev Paul Enf*, 2003;11:3-10.
- 75-Plow, E. B., A. Pascual-Leone, et al. (2012). "Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain." *J Pain* 13(5): 411-424.

- 76-Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
- 77-Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
- 78-Pimenta, CAM, Santos, EMM, Chaves, LD, Martins LM, Gutierrez BAO. Controle da dor no pós-operatório. *Rev Esc Enf USP*. 35(2):180-3, 2001.
- 79-Rakel B, Frantz R. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain with movement. *J Pain*. 2003;4:455-64.
- 80-Revie Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006. p. 635–51.
- 81-Rosen, A.C., Ramkumar, M., Nguyen, T., Hoeft, F., 2009. Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. *Curr. Pain Headache Rep*. 13 (1), 12–17.
- 82-Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153(1):129-41.
- 83-Rigonatti, S.P. História dos tratamentos biológicos. *Rev.Psiq.Clín*. 31. 210 – 212. 2004.
- 84-Rocha LS, Moraes MW. Assistência de enfermagem no controle da dor da sala de recuperação anestésica. *Rev Dor*. 2010; 11:254-8.
- 85-Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery*. Elsevier Ltd; 2009 Dec;27(12):507–11.
- 86-Stein, C.; Schafer, M.; Machelski, H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Medicine*, v.9, n.8, p. 1003-8, 2003.
- 87-Souza, M. F. and D. C. Kraychete. "[The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: a literature review]." *Rev Bras Reumatol* 54(5): 386-392.2014.
- 88-Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *HandbExpPharmacol*. 2007Jan;(177):3–28. Aboul-Fotouh S. Behavioral effects of nicotinic antagonist mecamylamine in a rat model of depression: prefrontal cortex level of BDNF protein and monoaminergic neurotransmitters. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Mar;232(6):1095-105. doi: 10.1007/s00213-014-3745-5. Epub 2014.

- 89-Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*.2000;17:592–603.
- 90-Santos, EMM; Pimenta, CAM. Contradições entre o relato de dor no pós-operatório e a satisfação do doente com a analgesia. *Rev Bras Cancerol* 2000; 46:93-104.
- 91-Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *HandbExpPharmacol*.2007;177:3–28.
- 92-Sadatsune ,Eduardo Jun. Leal, Plínio da Cunha. Clivatti, Jefferson. Sakata, Rioko Kimiko. Dor crônica pós-operatória: fisiopatologia, fatores de risco e prevenção. *Rev Dor. São Paulo*, 2011 jan-mar;12(1):58-63.
- 93-Turk DC, McCarberg B – Non-pharmacological treatments for chronic pain: a disease management context. *Dis Manag Health Outcomes*, 2005;13:19-30.
- 94-Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010; 105Suppl 1:69-85.
- 95-Vermelis JM, Wassen MM, Fiddlers AA, et al. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(3):295-9.
- 96-Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
- 97-Woolf, C.J.; Mannion, R.J. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, v. 353, p. 1959-64, 1999.
- 98-Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C γ -dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240, 361–370.
- 99-Woolf, G. M., L. M. Petrovic, et al. (1994). "Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan." *Ann Intern Med* 121(10): 729-735.
- 100-Whedon, M; Ferrell, BR. Professional and ethical considerations in the use of high-tech pain management. Atlanta: American Cancer Society, Professional Education Publication, 1992.
- 101-Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372:139-44.

102-Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology*. 2004; 101:468-75.

103-Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.

104-Xu J, Richebe P, Brennan TJ. Separate groups of dorsal horn neurons transmit spontaneous activity and mechanosensitivity one day after plantar incision. *Eur J Pain*. 2009; 13:820-8.

105-Yung PS, Hung LK, Tong CW, et al. Carpal tunnel release with a limited palmar incision: clinical results and pillar pain at 18 months follow-up. *Hand Surg* 2005;10(1):29-35.

106-Zimmermann, H. (1999). "Two novel families of ectonucleotidases: molecular structures, catalytic properties and a search for function." *Trends PharmacolSci* 20(6): 231-236.

107-Zago, S; Ferrucci, R; Fregni, F;Piori, A. Bartholow, Sciamanna, Alberti> pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *The Neuroscientist*. 521 – 528. 2008.

108-Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag*.2009;2(3):339–52.

109-Zahn PK, Brennan TJ. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology*. 1999; 90: 863-727

ARTIGO 01

PREEMPTIVE TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (tDCS) INDUCES ANALGESIA AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT IN RATS SUBMITTED TO A SURGICAL PAIN MODEL.

ARTIGO 02

PREEMPTIVE TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (tDCS) ALTERS NEUROCHEMICAL MARKERS IN A POSTOPERATIVE PAIN MODEL IN RATS.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a importância do estudo da analgesia preemptiva com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na dor pós-operatória, e uma vez que a revisão da literatura demonstrou escassez de publicações nesta área, buscamos abordar os principais mecanismos envolvidos e alterações bioquímicas, bem como propor a ETCC como alternativa para o tratamento de dor pós-operatória.

Nossos resultados sugerem que a ETCC preventiva foi efetiva no controle da dor pós-operatória. Este estudo pré-clínico aponta para ETCC preemptiva como uma alternativa promissora no tratamento de quadros que cursam com dor aguda.

Demonstra-se a necessidade de novas pesquisas focando em alternativas não-farmacológicas e não-invasivas para o tratamento de dor pós-operatória.

Portanto, estudos adicionais são necessários para o entendimento dos mecanismos da ETCC, acrescentando novos conhecimentos sobre os efeitos a curto e longo prazo dessa terapia.

Abaixo, quadro resumindo onde tivemos resultados significativos nos testes e análises realizadas.

Teste					
Von Frey			✓		
<u>Tail Flick</u>			✗		
MPO			✓		
<u>NAGase</u>			✓		
Histologia			✓		
Análise	Hipocampo	Córtex	Tronco	Medula	
BDNF	✓	✓	✓	✓	
TNF	✗	✓	✓	✓	
IL1 β	✓	✓	✓	✓	
IL6	✓	✓	✓	✓	
IL10	✓	✗	✓	✓	

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para melhor compreensão do efeito da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na dor pós-operatória, torna-se necessário:

- Realização da dosagem de outros marcadores neuroquímicos e moleculares como NTPDase e 5' *nucleotidase* em soro.
- Avaliar IL-3, uma citocina que liga o sistema imune ao sistema hematopoiético, favorecendo a proliferação e o desenvolvimento de várias linhagens celulares como os granulócitos, macrófagos, eritrócitos e megacariócitos. Sendo assim, como a MPO e NAGase avaliam macrófagos e neutrófilos presente no tecido, esta dosagem será complementar aos dados obtidos.
- Avaliar IL-9, que é produzida por células CD4+ estimuladas por mitógenos ou antígenos. Seu efeito principal sobre as células do sistema imune é a proliferação de células CD4+, mastócitos/macrófagos, sendo este efeito acentuado na medula óssea em presença de IL-3.
- Avaliar IL-13 que é produzida por células Th0, Th1, Th2 e CD8+, mas não se expressa no coração, pulmão, cérebro, placenta, fígado ou músculo esquelético. A IL-13 inibe a atividade quimiotática e fagocitária de monócitos/macrófagos, reduz expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) e quimiocinas (MIP-1 e MCP); aumenta a produção de IL-1g. Desta forma IL-13 atua diminuindo a resposta inflamatória.
- Outra curva de tempo quanto a eutanásia para coleta dos materiais biológicos, para entendermos melhor a duração do processo inflamatório em ratos e aplicar ETCC

como tratamento após o modelo cirúrgico para verificar se temos os mesmos marcadores neuroquímicos presentes.

- Quantificar número de células do processo inflamatório nas lâminas histológicas.

11. ANEXOS E/OU APÊNDICES

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/HCPA) analisou o projeto:

Projeto: 160295

Data da Versão do Projeto: 23/06/2016

Pesquisadores:

IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

MAYRA ZANCANARO

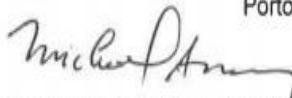
ISABEL CRISTINA DE MACEDO

Título: EFEITO DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA DOR PÓS-INCISIONAL EM RATOS.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08/10/2008, que estabelece procedimentos para o uso científico de animais.

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação de projetos onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.

Porto Alegre, 16 de agosto de 2016.



Biol. Michael Everton Andrade
Coordenador CEUA/HCPA