AVALIAÇÃO DA CURVA DOSE-RESPOSTA DA CETAMINA NA DOR CRÔNICA INDUZIDA EM CAMUNDONGOS MACHOS

Lua Maria Suk Bellanda (PIC), Maria Eduarda Gasparetto Zancan (PIC), Diego Cardozo Mascarenhas (Orientador). E-mail: dcmascarenhas@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Farmacologia, Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Cetamina; Dor crônica; Hiperalgesia latente.

RESUMO

A dor crônica é um desafio terapêutico frequentemente refratário às abordagens convencionais. Considerando o papel central da neurotransmissão glutamatérgica (via receptores NMDA) em sua cronificação, a cetamina, um antagonista desses receptores, surge como promissora alternativa. Este projeto objetiva investigar os efeitos analgésicos de diferentes doses de cetamina em um modelo de hiperalgesia latente para compreender sua curva dose-resposta. Na metodologia, foram utilizados camundongos Swiss machos submetidos à indução de dor crônica por incisão plantar e administração de prostaglandina E2 (PGE2). Os efeitos da cetamina (10, 25 e 50 mg/kg, via intraperitoneal) foram avaliados pelos testes comportamentais de Hot Plate (Chapa quente), sendo os dados analisados pela ANOVA e testes post-hoc adequados. A hipótese central previa que a aplicação de cetamina em dose subanestésica reverteria ou atenuaria a hiperalgesia de forma dose-dependente. Como resultados e discussão, o protocolo induziu sensibilização nociceptiva, apresentando interação significativa entre Tratamento e Tempo $F_{12, 80} = 2,16$; $p < 0,05$. Não houve efeito analgésico significante da cetamina na análise *post-hoc*, registrando-se apenas tendência antinociceptiva na dose de 50 mg/kg. A falta de retorno ao limiar basal no 15º dia impediu a confirmação da dor crônica, indicando a necessidade de reajustar a profundidade da incisão ou o tempo de recuperação. Conclui-se que os achados obtidos poderão fundamentar futuras investigações e ensaios clínicos com cetamina, colaborando diretamente para o desenvolvimento de terapias mais específicas, seguras e eficazes para o manejo da dor crônica.

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões teciduais reais ou potenciais (Bond, 2006). Diferente da modalidade aguda, que possui função adaptativa e de proteção ao organismo, a dor crônica consiste em uma condição mal-adaptativa de difícil manejo farmacológico (Burma *et al.*, 2017). O processamento dessa resposta nociceptiva envolve sinapses complexas no corno dorsal da medula espinhal, sob modulação contínua de vias ascendentes e descendentes no sistema nervoso central (Millan, 1999).

Frente às limitações das terapias convencionais no controle da dor persistente (Hylands-White *et al.*, 2017), destaca-se a relevância da neurotransmissão glutamatérgica. A ativação excessiva de receptores ionotrópicos glutamatérgicos, especialmente do tipo NMDA, está intimamente associada à neuroplasticidade anômala e à manutenção do estado doloroso (Chakraborty *et al.*, 2023). Nesse contexto, a cetamina, um antagonista dos receptores NMDA originalmente concebido como anestésico dissociativo, destaca-se por apresentar eficácia terapêutica na modulação do sistema nervoso quando administrada em doses subanestésicas (Nowacka, Borczyk, 2019). Diante dessas evidências, o presente projeto propõe investigar a modulação glutamatérgica via cetamina no modelo animal de hiperalgesia latente, fundamentando-se na hipótese de que o fármaco produzirá efeito analgésico dose-dependente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (25–35 g) mantidos em condições ambientais controladas (CEUA/UEM nº 2134170325), os quais receberam cetamina (10, 25 e 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (salina). A avaliação nociceptiva basal foi realizada pelo teste *hot plate* (50–55 °C com *cut-off* de 25 s) onde observou-se a latência para resposta nociceptiva. O modelo de hiperalgesia latente foi induzido por uma incisão plantar inicial e, após o restabelecimento do limiar nociceptivo (15 dias), os animais receberam uma aplicação intraplantar de PGE2 (100 ng) para acionar a cronificação seguido de exposição à placa quente em diferentes tempos. A resposta térmica (teste *hot plate*) foi mensurada antes, 3 h e 24 h após a injeção de PGE2. Para a análise estatística, os dados passaram pelo teste de homogeneidade de Levene e foram submetidas à análise de variância ANOVA de uma ou duas vias com *post-hoc* de Duncan. Valores de P menores ou iguais a 5% foram considerados significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação do limiar nociceptivo térmico (chapa quente) demonstrou que a incisão plantar e a subsequente aplicação intraplantar de PGE2 promoveram redução na latência de resposta, confirmando a indução de sensibilização nociceptiva pelo protocolo (Figura 01). Contudo, no 15º dia pós-operatório PGE2, o limiar de dor não retornou aos níveis basais pré-cirúrgicos. Essa permanência da sensibilização primária impediu identificar se a resposta à PGE2 representou a reativação de um estado de dor crônica (*priming* nociceptivo) ou a mera sobreposição da dor pós-operatória subaguda (Figura 01).

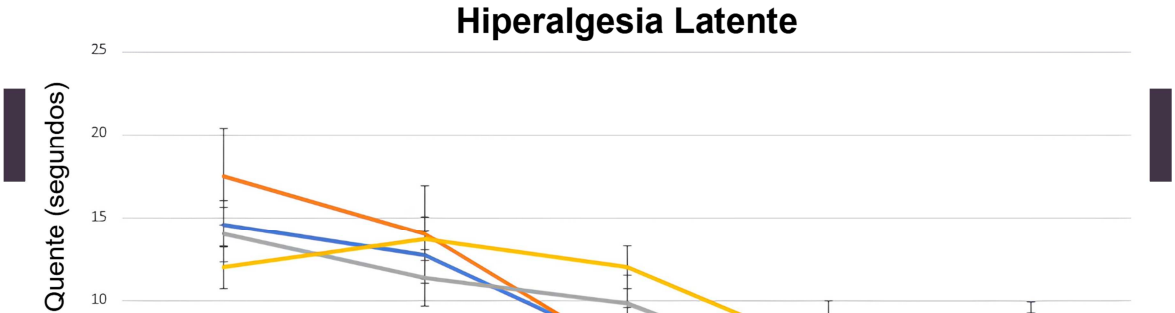


Figura 1 – Linha temporal do limiar nociceptivo de camundongos machos expostos ao teste da chapa quente antes e após o modelo de hiperalgesia latente. Anova bifatorial seguida pelo teste *post hoc* de Duncan.

A análise estatística revelou interação significativa entre Tratamento e Tempo $F_{12, 80} = 2,16$; $p < 0,05$. Embora a análise *post-hoc* não tenha indicado analgesia estatisticamente significante para as doses de cetamina (10, 25 e 50 mg/kg, i.p.) a 3 h e 24 h pós-PGE2, observou-se uma tendência antinociceptiva na dose de 50 mg/kg (Figura 01). Essa mesma dose também apresentou tendência em prevenir a nocicepção incisional, reforçando o papel do bloqueio de receptores NMDA na atenuação da sensibilização central precoce.
Para ensaios futuros, recomenda-se ajustes no modelo experimental: realizar uma incisão plantar menos invasiva e/ou estender o período de recuperação além de 15 dias. Esses refinamentos garantirão o retorno integral ao limiar basal antes da recrudescência da dor induzida por PGE2, viabilizando isolar o componente de hiperalgesia latente e avaliar adequadamente a curva dose-resposta da cetamina.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o protocolo experimental promoveu a sensibilização nociceptiva dos animais, embora a manutenção do baixo limiar de resposta tenha impedido a confirmação do estado de dor crônica. A análise estatística revelou interação significativa entre os fatores tratamento e tempo $F_{12,80} = 2,16$; $p < 0,05$, contudo, o teste *post-hoc* não demonstrou efeito analgésico estatisticamente significante, observando-se apenas uma tendência antinociceptiva e preventiva da nocicepção induzida pelo trauma cirúrgico na dose de 50 mg/kg. Dessa forma, faz-se necessário o ajuste metodológico do modelo, mediante a adequação da profundidade da incisão plantar ou a ampliação do tempo de recuperação cirúrgica, garantindo o retorno do limiar ao nível basal antes da administração da PGE2 em ensaios futuros.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Diego Cardozo Mascarenhas, pela orientação precisa, paciência e pelos ensinamentos valiosos que foram fundamentais para a condução e finalização deste trabalho. Ao Departamento de Farmacologia e Terapêutica (DFT) e ao Centro de Ciências da Saúde (CCS), pelo suporte institucional, pela disponibilidade da infraestrutura acadêmica e por proporcionarem o ambiente adequado para o desenvolvimento e a viabilização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

Capítulo de livro

BOND, M. R. Psychiatry disorders and pain. *In*: McMAHON, S. B.; KOLTZENBURG, M. (org.). **Wall and Melzack's textbook of pain**. 5. ed. Churchill: Elsevier, 2006.

Artigo de revista

BURMA, N. E. *et al*. Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation. **Journal of Neuroscience Research**, v. 95, n. 6, p. 1242-1256, jun. 2017. DOI: 10.1002/jnr.23768.

CHAKRABORTY, P. *et al*. Glutamatergic neurotransmission: a potential pharmacotherapeutic target for the treatment of cognitive disorders. **Ageing Research Reviews**, v. 85, p. 101838, mar. 2023. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101838.

HYLANDS-WHITE, N.; DUARTE, R. V.; RAPHAEL, J. H. An overview of treatment approaches for chronic pain management. **Rheumatology International**, v. 37, n. 1, p. 29-42, jan. 2017. DOI: 10.1007/s00296-016-3481-8.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, Amsterdam, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

NOWACKA, A.; BORCZYK, M. Ketamine applications beyond anesthesia: a literature review. **European Journal of Pharmacology**, v. 860, p. 172547, 5 out. 2019. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172547.