



t e s e

# Sumatriptano

## na Depressão Alastrante Retiniana

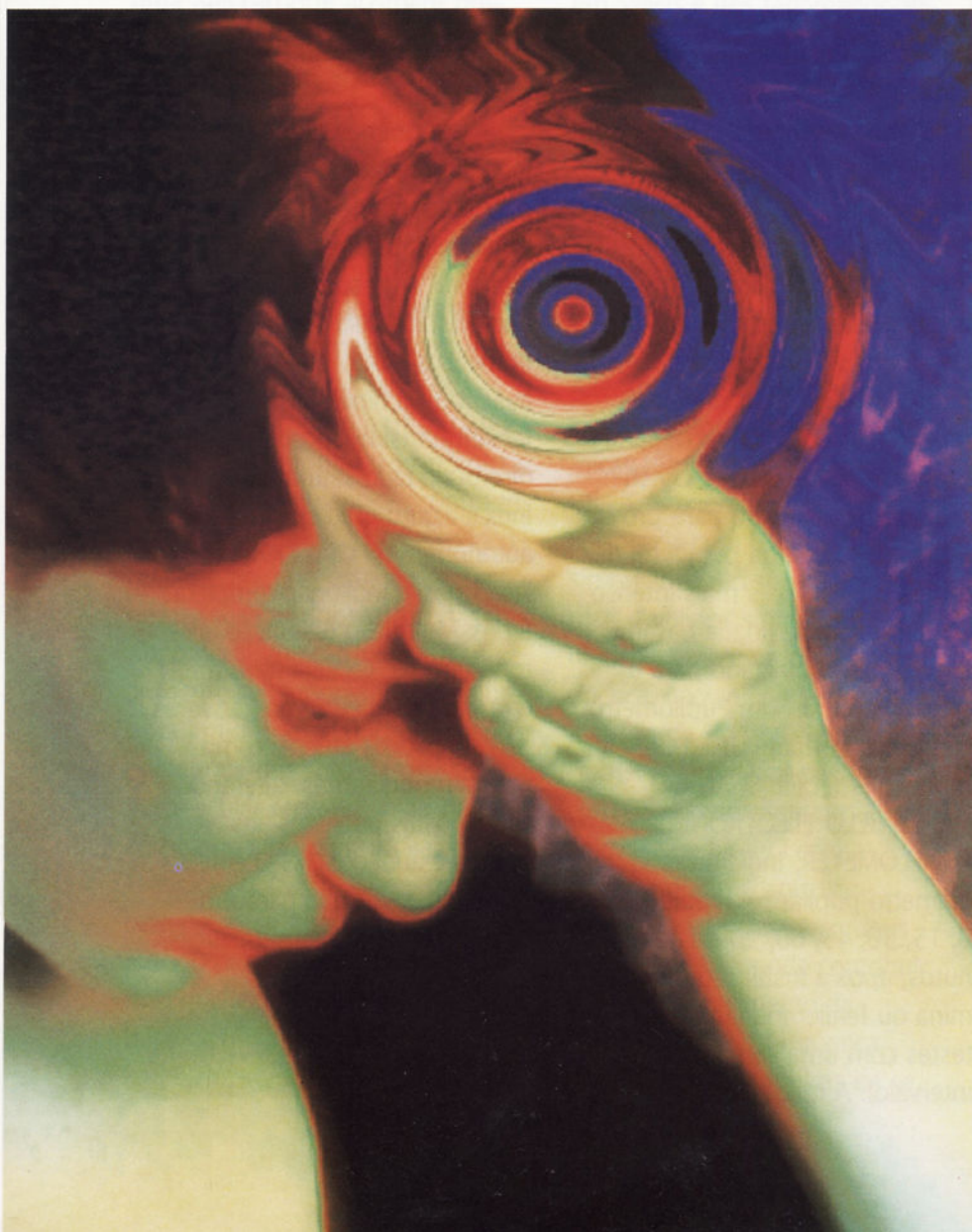
14

Por **Dr. Péricles de Andrade Maranhão-Filho**

Orientador: **Professor Maurice Vincent**

Co-orientador: **Professor Hiss Martins-Ferreira**

Setor de Cefaléias, Hospital  
Universitário Clementino Fraga  
Filho, Serviço de Neurologia; e  
Instituto de Biofísica Carlos  
Chagas Filho, Universidade  
Federal do Rio de Janeiro.



O mecanismo do fenômeno da Depressão Alastrante de Leão (DA), apesar de descrito há mais de meio século, continua parcialmente desconhecido. Não obstante, o papel da DA na fisiopatologia da enxaqueca tem sido cada vez mais valorizado.

Durante décadas, a enxaqueca foi considerada como uma enfermidade de origem vascular, em oposição a uma disfunção primária do parênquima cerebral. Isquemia induzida por vasoespasmos cerebrais transitórios, com subsequente hiperemia reativa intracranial e vasodilatação extracerebral foram consideradas como as causas da aura e da dor, respectivamente. Foi demonstrado que a DA cortical provoca a expressão do pró-oncogen *c-fos*, um marcador não específico de ativação neuronal, no córtex e no núcleo caudal trigeminal, sugerindo uma

migrêneas & Cefaléias

ligação entre a DA e a ativação do sistema trigemino-vascular.

O sumatriptano, a primeira droga agonista 5-HT<sub>1B/D</sub> usada no tratamento da enxaqueca, atua na enxaqueca por mecanismo vascular, mas pode também exercer sua função diretamente sobre o sistema nervoso, central ou periféricamente.

Em 1958, Gouras identificou DA em retinas isoladas de rãs, pela primeira vez. Em 1962, Martins-Ferreira publicou o primeiro trabalho a este respeito, no nosso meio. A DA retiniana passou então a ser intensamente estudada em peixes répteis, aves e mamíferos. Os objetivos desse estudo, utilizando o modelo de retinas isoladas de pintos, foram: a) avaliar os efeitos do sumatriptano, da piperazina (agonistas serotoninérgicos), da metiotepina (antagonista serotoninérgico) e da combinação do sumatriptano com a metiotepina, na velocidade de propagação da depressão; b) avaliar os efeitos de alguns neuropeptídeos [CGRP, CGRP(8-37), VIP e ET-3] na velocidade de propagação da Depressão Alastrante; c) avaliar os efeitos na elicitação e propagação da Depressão Alastrante Retiniana, após injeção do succinato de sumatriptano em pintos *in vivo*.

Quarenta pintos foram enucleados, imediatamente após decapitação, e seus olhos seccionados no equador. O humor

vítreo foi retirado, a porção posterior cortada em fragmentos e a porção nervosa da retina foi montada em papel de filtro, numa câmara de superfusão retangular. O pH foi mantido entre 7,8 - 8,0 e a temperatura entre 29-30°C. As DAs foram elicítadas por meio de estímulos mecânicos com um estilete de tungstênio. Dois microeletrodos de vidro inseridos na retina registravam a passagem da DA. A velocidade foi medida em condições basais e na presença de sumatriptano (0,05; 0,10; 0,25; 0,37; 0,62; 0,75; 1,00; 1,50 e 2,00 mM), Piperazina (0,6; 1,0; 1,5 e 2,0 mM) e metiotepina (0,6; 1,5 e 2,0 mM). O efeito da associação metiotepinasumatriptano (2,0 mM) foi testado. O CGRP Humano foi testado na concentração de  $1,6 \times 10^{-7}$  M. O CRP(8-37) Humano (antagonista de CGRP) foi testado na concentração de  $1,6 \times 10^{-8}$  M.

O VIP suíno foi testado na concentração de 0,56 mM. A ET-3 - Humana e de Rato foram testadas na concentração de  $10^{-7}$  M. Em outras experiências, sumatriptano foi injetado *in vivo*, antes da enucleação.

O sumatriptano e a piperazina bloquearam de modo concentração-dependente a Depressão Alastrante Retiniana. A metiotepina não alterou significativamente a velocidade de propagação da reação, nem antagonizou o efeito produzido pelo sumatriptano. Os neuro-

peptídeos, nas concentrações utilizadas, não produziram qualquer efeito sobre a DA. O sumatriptano, injetado em concentrações de até 1.000 vezes a dose terapêutica, não impediu a aliciação nem a propagação da Onda de Leão na retina.

Foi concluído que retinas isoladas de pinto representam um excelente modelo experimental para o estudo do efeito de diversas substâncias na velocidade da depressão alastrante, sob a forma de curvas concentração resposta. Agonistas de receptores 5-HT<sub>1B/D</sub> e 5-HT<sub>1</sub> (sumatriptano e piperazina, respectivamente) reduzem reversivelmente a velocidade da Depressão Alastrante, em retinas isoladas de pintos, de modo concentração-dependente. Seus efeitos são semelhantes em termos de potência, mas o efeito máximo com o sumatriptano é maior. A metiotepina, um antagonista 5-HT<sub>1</sub>, não interfere com a propagação da DAR. O efeito do sumatriptano não é antagonizado por esta substância, nas concentrações testadas. O emprego do sumatriptano por injeção subcutânea em pintos, mesmo em doses superiores à dose terapêutica, não lesou a retina nem impediu a elicitação e o alastramento da DAR. O papel destes achados no tratamento da enxaqueca permanece obscuro.