

1. O uso de inibidores de aromatase leva ao desenvolvimento de dor via ativação TRPA1

Entre os avanços mais recentes no tratamento do câncer de mama, os inibidores da aromatase (IA) de terceira geração têm se mostrado um pilar no tratamento do cancro da mama estrógeno-sensível em mulheres pós-menopausa. A aromatase, presente em diversos tecidos, é responsável pela conversão de andrógenos em estradiol e estrona. Antes da menopausa, a maior parte dos estrógenos femininos se origina nos ovários. Com a insuficiência ovariana, as glândulas suprarrenais passam a ser a principal fonte de andrógenos, que são convertidos pela aromatase em estrógenos; esta conversão ocorre em tecidos periféricos como gordura, músculos, fígado e o próprio tumor de mama. Infelizmente, um terço dos pacientes tratados com IA desenvolvem dor muscular (com características de neuropatia) e dor articular, além de inflamação. Uma vez que este grupo de pacientes não responde bem a fármacos analgésicos, este efeito colateral acaba resultando na descontinuação da terapia anticâncer.

O receptor de potencial transitório A1 (TRPA1) é um canal catiônico expresso por uma subpopulação de neurônios sensoriais primários dos gânglios da raiz dorsal e é capaz de mediar os diferentes comportamentos de dor iniciados pelos IA em camundongos. Contudo, as concentrações de IA necessárias para ativar o TRPA1 são superiores às encontradas em pacientes. Desta forma, sugeriu-se que fatores adicionais poderiam estar envolvidos na dor gerada pelo uso de IA.

No trabalho apresentado, os pesquisadores demonstram que há, de fato, um hormônio esteroide capaz de ativar o receptor TRPA1. Trata-se do substrato de aromatase, a androstenediona (ASD), capaz de ativar o receptor TRPA1 em neurônios sensoriais peptidérgicos dos gânglios da raiz dorsal de roedores, assim como o receptor TRPA1 humano nativo e recombinante por interação com resíduos de aminoácidos eletrofílicos, considerados chave em sua ativação.

Já em experimentos in vivo, o estudo demonstrou que a administração intra-peritoneal de ASD (0,2-2 ug/Kg) foi capaz de causar dor frente a estímulos mecânicos em camundongos, além de levar a um aumento nas concentrações de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) no nervo ciático dos mesmos, sugerindo a participação da geração de estresse oxidativo neste parâmetro. Ainda, a administração de um IA ou de ASD em doses que por si só não foram suficientes para levar ao aumento de H₂O₂, não causaram dor. Por outro lado, a administração conjunta do IA mais o ASD, nas mesmas doses anteriormente utilizadas, foram suficientes para causar dor pela ativação do TRPA1.

Assim, estudo reforça o papel do bloqueio do TRPA1 como uma possível terapia em situações dolorosas e pode representar uma saída para tratar ou mesmo prevenir a dor resultante da terapia do câncer com os IA.

Referência: de Logu F, Monello R, Materazzi S, Nassini R, Fusi C, Coppi E, Li Puma S, Marone IM, Sadofsky L, Morire A, Susini T, Terreni A, Di Tommaso MR, Geppetti P, Benemei S. P 05.019. Aromatase inhibitor-evoked pain is promoted by the enzyme substrate, androstenedione, via transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in mice. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

2. Antagonista seletivo de TRPV4 reverte a hipersensibilidade mecânica em animais diabéticos

A neuropatia diabética dolorosa é uma das complicações mais prevalentes e debilitantes associadas ao diabetes mellitus, causada por danos nos nervos periféricos resultado das alterações metabólicas. O tratamento farmacológico atual se mostra ineficiente e apresenta inúmeros efeitos adversos, sendo necessários mais estudos para descobrir novas terapias. O receptor de potencial transiente (TRP) vaniloide tipo 4 (TRPV4) tem sido relacionado com o estabelecimento da dor crônica em modelos experimentais.

Foram utilizados camundongos Swiss e administração de estreptozotocina¹ (STZ) por via intraperitoneal para indução do diabetes tipo 1. A avaliação da hipersensibilidade mecânica foi realizada utilizando filamentos de Von Frey e a hiperalgesia térmica ao frio foi avaliada utilizando uma solução de acetona na pata dos animais.

O antagonista de TRPV4 HC-067047 (10mg/kg s.c.) foi administrado durante 6 semanas após administração de STZ e posteriormente os animais foram submetidos a testes de ansiedade e depressão. Finalmente, um agonista seletivo de TRPV4 (GSK1016790A) foi administrado para determinar o comportamento nociceptivo e o edema na pata dos animais diabéticos, assim como o influxo de cálcio em neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG).

Os resultados demonstraram que os camundongos diabéticos desenvolveram hiperalgesia mecânica e ao frio e que o tratamento com antagonista TRPV4 reverteu a hipersensibilidade mecânica sem alterar a resposta ao frio, assim como induziu um efeito do tipo antidepressivo, mas não ansiolítico. Os receptores TRPV4 parecem não estar hiperativados no sistema nervoso periférico já que as respostas geradas pelo agonista TRPV4 não diferem entre os animais diabéticos e controle. Os dados obtidos nestes estudos permitem indicar uma participação importante do receptor TRPV4 na manutenção da hipersensibilidade mecânica em animais diabéticos.

1 - A estreptozotocina é um composto particularmente tóxico para as células β pancreáticas produtoras de insulina.

Referência: Dias FC, Alves VS, Matias DO, Cruz JVR, Silva RV, Santos BLR, Lima CKF, Clarke JHR, Passos GF, Figueiredo CP, Miranda ALP, Costa R. P 02.024 The selective TRPV4 channel antagonist HC-067047 reverted mechanical hypersensitivity in diabetic animals. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

3. Herpes e TRPV1

A neuralgia herpética se dá pela reativação do vírus Varicela Zoster (VZV) nos gânglios da raiz dorsal (GRD) ou nos nervos cranianos, causando erupções cutâneas intensamente dolorosas no caminho do dermatomo afetado que duram em média 14 dias. Após a reativação, o VZV alcança o corpo celular dos neurônios sensoriais, principalmente aqueles responsáveis pela transmissão da dor. Dentre as alterações já descritas, recentemente foi demonstrado que nos pontos de lesão ativa ocorre um aumento da expressão do Receptor de Potencial Transitório Vaniloide tipo 1 (TRPV1). Este receptor é um canal catiônico ativado por calor, acidificação, agentes oxidantes, lipídios bioativos, e expresso em fibras nociceptivas de neurônios sensoriais de pequeno e médio diâmetro e células não neuronais do sistema imune. Quando ocorre a ativação do TRPV1, vemos seu importante envolvimento na modulação da dor inflamatória e neuropática resultante da lesão nos nervos periféricos. Embora estudos demonstrem existir interação entre a neuralgia herpética e TRPV1, pouco se sabe sobre qual a importância do receptor nessa patologia, sendo um dos objetivos do trabalho aprofundar os estudos sobre esta possível relação. Contudo, como o VZV não infecta igualmente humanos e murinos, este estudo utilizou o Vírus Herpes Simplex Tipo 1 (HSV1), modelo aceito e previamente padronizado para estudos envolvendo neuralgia herpética. Neste trabalho, investigou-se a expressão do RNA mensageiro para o TRPV1 em

amostras de GRD de animais infectados e não infectados, bem como a sensibilidade mecânica no ponto da lesão em animais infectados, não infectados e com deleção gênica para o receptor TRPV1. Observou-se diferença significativa quando comparados os animais infectados com ou sem a deleção genica para o TRPV1. Além disso, animais selvagens infectados eram muito mais sensíveis aos filamentos, ou seja, o fato do animal não ter a expressão gênica do TRPV1 o torna resistente ao desenvolvimento da neuralgia herpética. Em contrapartida, a quantidade de mRNA nos GRD diminuiu nos animais infectados em relação aos animais não infectados, o que levou à conclusão de que o TRPV1 tem ação majoritária na periferia, ou seja, no local da lesão. Porém, mais estudos devem ser feitos para suportar tal conclusão.

Referência: Pereira JA, Rossato MF, Silva CR, Cunha TM. P 05.042 The role of the transient receptor potencial vanilloid-1 in the induction of herpetic neuralgia. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

4. Ômega-3 e a neuropatia

A dor neuropática é uma condição multifatorial decorrente de lesão ou mau funcionamento do sistema nervoso central ou periférico. A neuroinflamação inicialmente estabelecida na dor neuropática induzida por lesão do nervo periférico é um processo crucial para sua fisiopatologia. A interação neuro-imune impulsiona o processo de sensibilização periférica e central, fenômenos essenciais na dor neuropática. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, tais como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA) são bem conhecidos por sua atividade anti-inflamatória exibida pela sua conversão endógena a resolvinas e protectinas como mediadores lipídicos. Este estudo teve como objetivo investigar o potencial terapêutico do concentrado de óleo de peixe (FOC), rico em EPA e DHA, em um modelo de dor neuropática induzida por lesão do nervo periférico. Os camundongos foram submetidos a um modelo de dor neuropática induzida por ligadura parcial do nervo ciático (PSNL). Antes e após a cirurgia, estímulos térmicos (teste de Hargreaves) e mecânicos (filamentos de von Frey) avaliaram o limiar de retirada de pata. Os animais receberam tratamento oral diário durante 5 dias começando 5 dias após a cirurgia (protocolo terapêutico); ou receberam tratamento oral diário por 10 dias, a partir do dia da cirurgia (protocolo preventivo). O tratamento foi realizado com veículo (goma arábica 5%), FOC (2,3 ou 4,6 mg/kg) ou Gabapentina (100 mg/kg). A hipersensibilidade térmica ou mecânica foi avaliada e os gânglios da raiz dorsal foram colhidos.

O tratamento com concentrado de óleo de peixe (FOC) na maior dose utilizada reverteu a alodinia mecânica e a hipernocicepção térmica quando administrado por 5 dias, seguindo o protocolo terapêutico. Do mesmo modo, o tratamento com FOC na dose de 2,3 mg/Kg, também preveniu o estabelecimento de dor neuropática, com hipernocicepção e alodinia reduzidas quando os animais foram submetidos ao protocolo preventivo. Os níveis do fator de necrose tumoral (TNF- α) na medula espinal foram diminuídos pelo tratamento com FOC em ambos os casos. O tratamento oral com FOC reverteu e previniu o desenvolvimento de hipersensibilidade mecânica e térmica após lesão do nervo periférico. Os mecanismos moleculares envolvidos parecem estar relacionados com a redução da neuroinflamação e ativação neuronal. Além disso, o concentrado de óleo de peixe surge como uma alternativa terapêutica segura e eficaz para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Silva RV, Lima CKF, Silva NLC, Dias FC, Alves VS, Miranda ALP. P 05.049 Fish oil concentrate treatment alleviates neuropathic pain behavior in mice after peripheral nerve injury. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

5. Um novo uso para um medicamento...

Aripiprazole é um fármaco antipsicótico utilizado para o tratamento de distúrbios como esquizofrenia e transtornos bipolares. Clinicamente, foi observado que pacientes psiquiátricos que sofriam de dores fortes e que eram tratados somente com aripiprazole demonstravam uma melhora do quadro de dor. Portanto, neste trabalho, foi avaliado a existência do efeito analgésico periférico desse fármaco e o envolvimento do sistema canabinoide, que sabidamente também apresenta efeitos antinociceptivos. Este sistema possui como principais mediadores a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que se ligam em receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2. Após a ativação dos receptores, AEA e 2-AG são recaptados e metabolizados predominantemente pelas enzimas amida hidrolase de ácido graxo, FAAH, e monoacilglicerol lipase, MAGL, respectivamente.

Nesse estudo, foi demonstrado o envolvimento dos receptores canabinoide, por meio da administração dos fármacos antagonistas de CB1 e CB2, AM251 e AM630 respectivamente, frente à analgesia gerada pelo aripiprazole. Houve importante redução da analgesia induzida pelo aripiprazole na presença dos antagonistas CB1 e CB2. Além disso, foram também utilizados fármacos inibidores da degradação de AEA e 2-AG, MAFP e JZL184, respectivamente, que potencializaram o efeito analgésico do aripiprazole. Finalmente, foi administrado o VDM11, um inibidor do transportador de endocannabinoides, e mais uma vez o efeito analgésico foi potencializado. Portanto, esse estudo mostrou o envolvimento do sistema canabinoide na analgesia induzida pelo aripiprazole.

Referência: Ferreira RCM, Almeida-Santos AF, Duarte IDG, Aguiar DC, Moreira FA, Romero TRL. P 05.004 Role of endocannabinoid system in aripiprazole induced-peripheral antinociception. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

6. Um novo fármaco para desenvolvimento...

É conhecido que a ativação dos receptores de adenosina tais como A2A e A3 (AR) produzem efeitos anti-inflamatórios. Em estudos prévios foi demonstrado que o composto LASSBio-1027 interage com os receptores A2A e A3. Por isso o objetivo desse trabalho foi investigar quais efeitos benéficos o LASSBio-1027 poderia produzir em um contexto de inflamação aguda e crônica. Os animais foram tratados com LASSBio-1027 em diferentes doses (25, 50 e 100 mg / kg), talidomida (100 mg / kg) e ácido acetil salicílico (300 mg / kg). Para avaliação dos efeitos anti-inflamatórios do composto em um modelo de inflamação aguda foi utilizado a injeção de formalina (20 µL i.pl.) e para avaliação anti-inflamatória crônica foi utilizado modelo de monoartrite induzida pela injeção subcutânea do composto adjuvante de Freund completo (CFA). Após sete dias os animais foram tratados via oral com LASSBio-1027 e a hiperalgesia térmica, mecânica e o edema da pata foram analisados utilizando o teste de imersão da pata, o teste de pressão crescente (von Frey) e o pletismômetro. LASSBio-1027 (100 mg / kg) melhorou a hiperalgesia térmica, mecânica e diminuiu o edema da pata. Outro parâmetro inflamatório importante identificado foi o aumento da expressão de TNF- α quantificado no tecido plantar dos animais que desenvolveram monoartrite. Os níveis de TNF- α reduziram após tratamento com LASSBio-1027. Em conjunto esses resultados demonstraram que o composto LASSBio-1027 produziu efeitos antinociceptivos na dor inflamatória crônica indicando um novo potencial fármaco para desenvolvimento.

Referência: Montes GC, Rezende B, Rocha MD, Fraga CAM, Barreiro EJ, Zapata-Sudo G, Sudo RTP 05.057. Beneficial effects of LASSBio-1027 in acute and chronic inflammatory pain. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

7. HUF-101, um análogo do canabidiol, diminui a nocicepção em camundongos

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide com múltiplos efeitos farmacológicos e com várias propriedades terapêuticas. Sua baixa biodisponibilidade oral, entretanto, é uma limitação para seu uso clínico. Alguns resultados preliminares indicam que a fluoração da molécula de CBD poderia aumentar a sua potência farmacológica. No presente trabalho, HUF-101, um análogo sintético fluorado do CBD, foi testado na indução de efeitos antinociceptivos de dor aguda. Os efeitos do HUF-101 foram comparados com os induzidos pelo CBD. Para isso, camundongos Swiss foram tratados com estes compostos e submetidos ao teste da placa quente, contorção abdominal induzida por ácido acético e hiperalgesia inflamatória induzida por carragenina. Além disso, para avaliar o envolvimento dos receptores CB1 e CB2 nos efeitos produzidos pelo HUF-101 e CBD, os animais foram tratados com AM251 (antagonista dos receptores CB1) ou AM630 (antagonista dos receptores CB2). Na placa quente, apenas HUF-101 induziu efeito antinociceptivo, que foi atenuado pelo pré-tratamento com AM251 e AM630. No teste da contorção abdominal, CBD e HUF-101 reduziram o número de contorções induzidas pelo ácido acético. Nesse caso, nenhum antagonista foi capaz de reverter os efeitos desses compostos. Já no teste da hiperalgesia inflamatória induzida por carragenina, HUF-101 diminuiu a intensidade da hiperalgesia mecânica medida pelo método de von Frey eletrônico em uma dose 10 vezes menor em relação ao CBD. Os efeitos de ambos compostos foram atenuados tanto pelo pré-tratamento com AM251 quanto pelo AM630. Este novo composto pode ser uma nova alternativa farmacológica à baixa biodisponibilidade do CBD.

Referência: Silva NR, Gomes FV, Fonseca MDM, Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Mechoulam R, Cunha TM, Guimarães FS. P05.010 HUF-101, a cannabidiol analog, decreases nociception in mice via facilitation of endocannabinoids receptors-mediated neurotransmission. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

8. O papel protetor da interleucina 27

Apesar de avanços significativos na compreensão dos processos dolorosos, a dor crônica continua sendo um problema prevalente e debilitante. Estudos sobre os mecanismos adjacentes da dor crônica sugerem que as interações neuro-imunes de células do sistema imune periférico e de células da glia são importantes componentes na gênese desse tipo de dor. Estas células podem induzir a produção de componentes pró ou anti-inflamatórios, tais como citocinas. Em algumas condições inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) a interleucina IL-27, formada por duas subunidades (p28 e EB13), é produzida. A IL-27 atua na proteção do SNC por meio da regulação da resposta inflamatória exacerbada, sugerindo um possível novo alvo terapêutico para o tratamento da dor neuropática.

Os experimentos foram realizados em camundongos C57BL/6 macho, e camundongos deficientes para a IL10 e IL-27 (IL-10^{-/-} e IL-27EB1^{-/-}, respectivamente). Os camundongos foram submetidos ao modelo de neuropatia por lesão de nervos periféricos (SNI). Os limiares mecânicos e a alodinia ao frio foram determinados respectivamente pela aplicação de filamentos de von Frey e teste de acetona. A IL-27 recombinante (IL-27r) foi administrada por via intratecal (i.t) antes ou depois de SNI. A expressão de RNA mensageiro foi determinada por RT-PCR.

O tratamento com IL-27r em estágios intermediários do processo neuropático pode induzir a ativação de vias anti-inflamatórias e/ou antinociceptivas que poderiam atuar no controle da dor neuropática. Tais efeitos ocorrem possivelmente por aumento da síntese de IL-10 e / ou adenosina ou pelo aumento da expressão e/ou atividade de ectonucleotidases (CD39 e CD73). Juntos, todos esses fatores podem culminar no controle do processo nociceptivo e na regulação da neuroinflamação.

Referência: Fonseca MD, Santa-Cecília FV, Ferreira DW, Oliveira FFB, Kuzuda R, Ferreira-Davoli M, Cunha FQ, Cunha TM. P05.030 Investigation of the protective role of interleukin 27 (IL-27) on the genesis and maintenance of neuropathic pain. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

9. Explicando o desenvolvimento de dor neuropática...

O objetivo deste estudo foi avaliar se a via das quinureninas, representada principalmente pelas enzimas idoleamina-2,3 deoxigenase 1 (IDO1) e quinurenina 3-monooxigenase (KMO), contribui para a gênese da dor neuropática e os possíveis mecanismos que desencadeiam essa via.

O modelo de lesão nervosa (SNI) foi induzido em camundongos C57BL/6 machos ou deficientes para o gene da IDO (IDO KO) para avaliar a dor neuropática. A alodinia mecânica foi realizada utilizando filamentos de von Frey. Expressões de RNA mensageiro e de proteínas foram avaliadas por qPCR e western blotting, respectivamente. Além disso, utilizou-se o método de HPLC para determinar a atividade enzimática da IDO.

A dor neuropática é abolida quando a via metabólica da quinurenina é inibida farmacologicamente ou fazendo uso dos animais IDO KO. A ativação periférica da via da quinurenina, por meio do aumento da atividade da enzima IDO, leva ao aumento plasmático da l-quinurenina, que é transportada para a medula espinal onde é metabolizada em ácido quinolínico (QA) de forma dependente da enzima KMO. No final, o QA é responsável pelo aumento da transmissão glutamatérgica nos receptores do tipo NMDA e consequentemente participa da manutenção da hipersensibilidade à dor.

A via da quinurenina é importante para a gênese da dor neuropática, sendo um importante alvo para a terapia da dor crônica.

Referência: Souza GR, Fonseca MD, Dagostin ALA, Lemos H, Huang L, Pacholczyk G, Santana DA, Talbot J, SantAnna MB, Leão RM, Alves-Filho JC, Cunha FQ, Mellor AL, Cunha TM Kynurenine metabolic pathway links peripheral immune response to central sensitization that account for the development of neuropathic pain. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

10. Neuropatia por quimioterápicos e a Bradicinina

O Paclitaxel (PCX) é a primeira linha de escolha para diversos tipos de câncer, tais como câncer de mama, ovário, cabeça, pescoço e pulmão. No entanto os pacientes que recebem tratamento com PCX desenvolvem dor patológica, que ocorre imediatamente após o tratamento, conhecida como síndrome da dor aguda associada ao PCX (P-APS). Receptores de bradicinina, denominados de B1 e B2, desenvolvem um papel importante na modulação da dor e estão envolvidos em diversos processos patológicos. O objetivo do trabalho foi avaliar o envolvimento dos receptores B1 e B2 na nocicepção induzida por PCX.

Utilizando camundongos selvagens machos isogênicos da linhagem C57BL/6 e knockouts para receptores B1 (B1^{-/-}) e B2 (B2^{-/-}), testes de comportamento foram realizados na pata traseira direita dos animais. Para avaliação da hiperalgesia mecânica foi realizado o teste de Von Frey filamento. Também foi realizado teste de sensibilidade ao frio, avaliado com um estímulo (acetona) aplicado à pata. Ambos os testes foram avaliados antes ou 2, 4 ou 24 horas após a administração de PCX (4 mg/kg). Animais WT foram pré-tratados com captopril (5 mg/kg), um inibidor da enzima conversora de angiotensina, 1 hora antes da administração de PCX, seguido da avaliação posterior da hiperalgesia mecânica e térmica 2 e 4h depois da administração de PCX.

Os animais tratados com PCX apresentam hipersensibilidade mecânica e térmica (frio), o que não se observou nos camundongos B1^{-/-} e B2^{-/-}. Adicionalmente, o pré-tratamento com



Dor On Line

www.dol.inf.br

captopril potencializou a hiperalgesia induzida por PCX após 2h do tratamento, sugerindo que a bradicinina contribui para a síndrome da dor aguda associada ao paclitaxel.

Referência: Zanata GC, Silva RL, Oliveira FFB, Fonseca MD, Cunha TM. Role of bradykinin receptors B1 and B2 in the paclitaxel-associated acute pain syndrome. 47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.