

Caderno Especial - Resumos de alguns trabalhos apresentados em 2009 no 41º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental promovido pela SBFTE

### 1. Doador de NO<sup>-</sup> inibe a dor manifesta em modelos de inflamação

Pesquisadores da Universidade Estadual de Londrina investigaram o efeito antinociceptivo de uma droga capaz de doar o ânion nitroxil (NO<sup>-</sup>), uma molécula altamente reativa. Atualmente existem diversas evidências de que o óxido nítrico apresenta atividade tanto pró quanto antinociceptiva, dependendo dos modelos nociceptivos, tecidos e doses dos doadores/inibidores da síntese de óxido nítrico utilizados. Contudo, não existem evidências do efeito de um doador de HNO/NO<sup>-</sup> na nocicepção. Neste estudo, os animais foram pré-tratados pela administração subcutânea com o doador de HNO/NO<sup>-</sup>. A hipernocicepção foi induzida através da administração de formalina 2,5% intraplantar, ou injeção intraperitoneal de fenil-p-benzoquinona ou ácido acético. O tratamento com o doador de HNO/NO<sup>-</sup> inibiu o comportamento de *flinches* em ambas as fases (neurogênica e inflamatória) do teste da formalina, de maneira dose-dependente no pico da primeira fase no teste da formalina (5 minutos) e na segunda fase (25 minutos). A dose utilizada inibiu, também, a resposta nociceptiva induzida pelo PBQ e ácido acético. Assim, o HNO/NO<sup>-</sup> apresenta efeito antinociceptivo em ambas as fases do teste da formalina e nas contorções abdominais induzidas pela PBQ e ácido acético em camundongos. Os resultados deste estudo sugerem que o doador do HNO/NO<sup>-</sup> é uma droga antinociceptiva eficaz nos modelos testados.

Resumo original: *HNO/NO<sup>-</sup> donor inhibits overt pain-like behavior in mice*. Zarpelon AC, Marchesi M, Ferreira SH, Cunha FQ, Miranda K, Verri WA, Jr. Departamento de Patologia, Londrina, UEL; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto, USP; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; Universidade do Arizona, Tucson, Arizona, EUA. *Pôster 05.022*.

### 2. Participação do receptor P2X7 na hiperalgesia mecânica

Este trabalho teve como objetivo investigar se a ativação de receptores P2X7 pelo ATP endógeno poderia contribuir para a hiperalgesia mecânica inflamatória induzida por carragenina, bem como pelos mediadores pró-nociceptivos. Para testar esta hipótese, foram usados antagonistas do receptor P2X7: o ATP e A-438079, co-administrados com cada mediador inflamatório: bradicinina, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CINC-1, PGE2 ou dopamina em ratos. A resposta hipernociceptiva foi quantificada pelo método *Randal & Sellito*, três horas após a administração de cada mediador inflamatório no tecido subcutâneo da pata de ratos. Foi verificado que todos esses mediadores induzem hipernocicepção mecânica. Também verificaram que o co-tratamento com o ATP ou A-438079 reduz significativamente a hipernocicepção mecânica induzida pelos mediadores inflamatórios, com exceção da hiperalgesia induzida pela bradicinina. Estes resultados sugerem que a hipernocicepção mecânica induzida por esses mediadores (com exceção da bradicinina) no tecido subcutâneo é mediada por ativação de receptores P2X7.

Resumo original: *Endogenous ATP via P2X7 receptors mediates mechanical hyperalgesia induced by TNF- $\alpha$ , IL-6, CINC-1 and dopamine, but not by bradykinin, IL-1 $\beta$  and PGE2*. Teixeira JM1, Oliveira MC2, Parada CA2, Tambeli CH1. (1) FOP-UNICAMP, Physiology; (2) IB-UNICAMP. *Pôster 04.021*.

### 3. NF-kB: potencial alvo terapêutico para a dor pós-operatória

Algumas citocinas pró-inflamatórias reguladas pelo NF-kB tem um papel importante na nocicepção em diferentes modelos de dor. É possível que o NF-kB possa contribuir para a

sensibilização nociceptiva observada na dor pós-incisional. O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel deste fator nuclear na indução e manutenção da dor pós-operatória. Foi utilizado Ditiocarbamato Pirrolidina (PDTC), um conhecido inibidor de NF-kB em um modelo de dor pós-incisional em camundongos. O limiar nociceptivo foi avaliado utilizando-se Von Frey filamentos. Funções motoras e locomotoras foram avaliadas através dos testes de Rota-Rod e campo aberto. Além disso, foram dosados os níveis de IL-1 $\beta$  por Elisa. Os resultados demonstraram que o PDTC na dose de 100mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a alodinia, não sendo observada alteração na atividade motora ou locomotora. Níveis de IL-1 $\beta$  foram reduzidos em PDTC tratamento (50 e 100 mg/kg) e observou-se que o efeito antinociceptivo persistiu até seis dias após a administração de dose única do PDTC.

Resumo original: *NF-KB (nuclear factor KB): a potential therapeutic target for postoperative pain*. Nogueira TM, Senra J, Ribeiro-dos-Santos RR, Soares MBP, Villarreal CF. CPqGM FIOCRUZ - Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia. *Pôster 05.055*.

#### 4. Potencial de ações terapêuticas de um precursor da resolvina D sobre a dor inflamatória

Uma classe de ácidos graxos poli-insaturados foi recentemente descrita como um conjunto de moléculas bioativas potentes com propriedades antiinflamatórias (resolvinas). Até o momento, nenhum estudo abordou a implicação terapêutica potencial das resolvinas no tratamento da dor relacionada à inflamação crônica. O objetivo deste estudo foi investigar o potencial terapêutico de um precursor da resolvina série D, ou seja, o 17(R)-hidroxi-ácido-docosahexaenóico [17(R)HDoHE], para modular a dor inflamatória induzida por CFA no modelo de artrite em ratos. Foram utilizados ratos que receberam administração intraplantar de CFA. Os animais foram tratados pela via intraperitoneal com o precursor 17(R)HDoHE após a injeção de CFA nas patas dos animais. O pré-tratamento com 17(R)HDoHE diminuiu a hiperalgesia mecânica por até 6 horas; quando o 17(R)HDoHE foi administrado 72 horas após a injeção de CFA, produziu um efeito mais significativo que perdurou por até 12 horas. Estes resultados fornecem evidências de que os mediadores da classe das resolvinas poderiam regular a gênese dos estados de dor inflamatória em modelos de artrite.

Resumo original: *Potential therapeutic actions of a resolvin D precursor on the inflammatory pain in a model of arthritis in rats*. Lima-Garcia JF1, Motta EM1, Campos MM2, Calixto JB2. (1) UFSC - Farmacologia, (2) PUCRS - Cirurgia-Odontologia. *Pôster 05.068*.

#### 5. Receptores canabinóides medeiam ações analgésicas supra-espinais do celecoxibe

Recentemente foi demonstrado que a administração central de celecoxibe (COX) é capaz de elevar o limiar nociceptivo acima dos valores basais em patas de ratos inflamadas por carragenina (CG), caracterizando o desenvolvimento de hiponocicepção e, portanto, reproduzindo os efeitos da administração sistêmica dessa droga. Foi demonstrado, também, que a hiponocicepção induzida pelo COX parece envolver a liberação de peptídeos opióides endógenos. Assim, o presente estudo visou avaliar quais receptores opióides estariam envolvidos neste efeito induzido pela administração central de COX em ratos e a possível participação do sistema canabinoidérgico endógeno nesses efeitos. Ratos machos da linhagem Holtzman receberam injeções intracerebroventriculares (icv) de COX no ventrículo lateral direito, após a injeção de CG na pata posterior direita. O efeito analgésico foi testado com a utilização de antagonistas seletivos para os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , um inibidor da degradação de peptídeos opióides endógenos e antagonistas seletivos dos receptores canabinóides CB1 e CB2. A administração de COX induziu hipotalgesia nos animais, confirmando trabalhos anteriores. O presente estudo sugere que o COX, de alguma maneira, promove ativação de receptores canabinóides CB1, levando à liberação de opióides endógenos, que por sua vez ativam receptores  $\mu$  e  $\delta$ -opióides para gerar hipotalgesia. Como somente os receptores opióides  $\mu$  e  $\delta$  foram ativados, a  $\beta$ -endorfina, um peptídeo opióide

endógeno que se liga com a mesma afinidade nesses receptores, parece ser o mediador final dessa resposta.

Resumo original: *The CB1 cannabinoid receptor mediates the central analgesic action of celecoxib through endogenous opioid release*. Rezende RM1, Dos Reis WGP1, Paiva-Lima P1, Camêlo VM1, Bakhle YS2, Francischi JN1. (1) Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, (2) Imperial College of London – Leukocyte Biology. Pôster 05.010.

#### 6. Papel do receptor TRPA1 no modelo animal de nocicepção visceral de cistite hemorrágica

A Ifosfamida (IFO) é um agente alquilante com uma elevada atividade antineoplásica. A cistite hemorrágica é um efeito colateral atribuído à excreção renal de acroleína, um metabólito urotóxico de IFO. Apesar do uso eficaz de Mesna (mitexan) para prevenir a cistite hemorrágica, uma proteção completa nem sempre é alcançada. Este fato reforça a importância de se estudar os mecanismos envolvidos nas lesões de bexiga resultantes de terapias com agentes alquilantes. O dano tecidual gera mediadores químicos que sensibilizam as fibras nervosas aferentes, fazendo com que essa sensibilização contribua para o desenvolvimento da dor visceral. A descrição da família de receptores TRP, incluindo TRPA1, apresentou importantes alvos terapêuticos no tratamento da dor aguda e crônica. Este trabalho teve como objetivo investigar o papel do TRPA1 no modelo animal de inflamação e nocicepção visceral de cistite hemorrágica. Esse estudo demonstra, pela primeira vez, a participação do receptor TRPA1 na nocicepção visceral devido à exposição a agentes antineoplásicos e aponta perspectivas para o efetivo tratamento da dor visceral. Os resultados do trabalho contradizem o alegado efeito antinociceptivo e antiinflamatório do medicamento Mesna.

Resumo original: *Role of transient receptor potential ankyrin, subtype 1 (TRPA1) on the hemorrhagic cystitis visceral nociception model in mice*. Pereira LMS1, Medeiros RP1, Callado RB1, Cavalcante-Neto JS1, Marques Neto RD1, Wong DVT1, Vale ML1, Lima-Júnior RCP1, Larsen GR2, Ribeiro RA1. (1) UFC - Physiology and Pharmacology, (2) Hydra Biosciences Biopharmaceutical. Poster 05.060.

#### 7. Pré-tratamento com amifostina em neuropatia periférica induzida pelo tratamento crônico com oxaliplatina

A oxaliplatina (OX) é uma geração de agentes platinos, que exibe uma potente atividade citotóxica em relação às células cancerosas humanas, incluindo outros tipos de câncer, tais como colorretal, ovariano e até pulmonar. Sua toxicidade se difere de outros compostos de mesma natureza, dentre eles o laringoespasma, náuseas, vômitos, diarreias, reações de hipersensibilidade, fadiga, fibrose pulmonar e neuropatia periférica, sendo o último objetivo desse estudo. A amifostina vem ganhando destaque dentre os vários fármacos estudados para prevenir neurotoxicidade, por apresentar ação antioxidante, além de ser um agente citoprotetor de largo espectro. Possivelmente o efeito neurotóxico inicial da OX seria por meio de estresse oxidativo nos tecidos periféricos (segundo dados da literatura). Sendo assim, o estudo tem como objetivo examinar o efeito do pré-tratamento com amifostina no modelo de neuropatia periférica induzida pelo tratamento crônico com OX em camundongos. Os testes nociceptivos foram realizados uma vez por semana, num total de sete semanas. O experimento mostrou que a administração de OX no período com doses estabelecidas foi capaz de diminuir tanto o limiar nociceptivo térmico como o mecânico de maneira significativa, tendo pico no 42º dia para o estímulo térmico e, também, no 42º dia para o estímulo mecânico, comparado ao dia inicial. Desta maneira, o tratamento com amifostina preveniu esse efeito para o teste térmico e para o teste mecânico. Os dados apresentados sugerem que a amifostina possui efeito neuroprotetor, prevenindo assim o surgimento da

neuropatia sensitiva periférica por OX, oferecendo subsídio para um potencial uso na prevenção desse efeito colateral na quimioterapia do câncer.

Resumo original: *Efeito do pré-tratamento com amifostina no modelo de neuropatia periférica induzida pelo tratamento crônico com o antineoplásico oxaliplatina*. Lino JA, Pontes RB, Rolim FE, Vale ML, Ribeiro RA. UFC - Fisiologia e Farmacologia. *Pôster 05.059*.

#### 8. Efeito do citoesqueleto na hipoalgesia induzida por celecoxibe em diferentes modelos de dor em ratos

Existe envolvimento de componentes do citoesqueleto na hipoalgesia induzida por celecoxibe (COX), em especial de filamentos actina. A ativação do citoesqueleto foi demonstrada na resposta à agentes nociceptivos que requerem vias de sinalização intracelular complexas, como as induzidas por injeções de carragenina (CG) e epinefrina, mas não pela prostaglandina E2 (PGE2). O objetivo deste trabalho foi verificar o envolvimento de microfilamentos em diferentes modelos pró-nociceptivos. Os resultados demonstraram que a ocorrência da hipoalgesia depende crucialmente do modelo hipernociceptivo empregado (PGE2 ou carragenina como agentes pró-inflamatórios) e da participação de microfilamentos, sugerindo o envolvimento de diferentes vias de sinalização intracelular nos nociceptores.

Resumo original: *Cytoskeleton effect on hypoalgesia caused by celecoxib in various inflammatory pain models in rats*. Paiva-Lima P1, Rezende RM2, Francischi JN1. (1) UFMG - Farmacologia, (2) UFMG - Fisiologia e Farmacologia. *Pôster 05.067*.

#### 9. A interleucina-33 medeia o aumento de sensibilidade mecânica em dor neuropática

A dor neuropática é uma condição que ocorre após a lesão de um nervo no sistema nervoso central ou periférico, tendo como mecanismo importante no processo algésico a liberação de mediadores inflamatórios, entre eles o TNF- $\alpha$  e as interleucinas. Estudos em modelos de doenças inflamatórias auto-imunes apontam a participação da interleucina (IL)-33 mediando a hiperalgesia cutânea e articular. O presente trabalho busca, então, elucidar a participação da IL-33 e da ativação do seu receptor, ST2, na hipernocicepção mecânica em um modelo de dor neuropática por constrição do nervo ciático (CCI). Animais ST2 deficientes submetidos à CCI não reproduziram a hipernocicepção mecânica vista em animais com o ST2 funcional. Além disso, a administração de IL-33 por via intratecal foi capaz de mimetizar por um curto período a hipernocicepção induzida pela CCI, o que não é observado em nenhum momento quando a IL-33 é administrada em animais deficientes para o ST2. Os autores demonstram, também, que a ativação de TLR4 (por LPS) e produção de TNF- $\alpha$ , importantes na indução da hipernocicepção no modelo de CCI, parecem ter seus efeitos via ativação do ST2 pela IL-33. Em resumo, o trabalho sugere a participação da ativação dos receptores ST2 pela IL-33 na hipernocicepção mecânica no modelo de CCI.

Resumo original: *Interleukin-33 mediates the increased mechanical sensitivity in the chronic constriction injury model of neuropathy in mice by activating ST2 receptors*. Rodrigues FC1, Souza GR2, Carvalho TT1, Schivo IRS2, Xu D3, Liew FY3, Ferreira SH2, Cunha FQ2, Verri Jr WA1. (1) UEL - Ciências Patológicas, (2) FMRP-USP - Farmacologia, (3) *University Glasgow - Immunology Infection, Inflammation*. *Pôster 05.026*.

#### 10. Um novo bloqueador de canal de cálcio (Tx3.3) facilita a antinocicepção em camundongos tolerantes a morfina

A morfina é, freqüentemente, a droga escolhida para o tratamento da dor crônica. Entretanto, a utilização desta droga é limitada pelo processo de tolerância analgésica induzida pela sua administração contínua, e cujos mecanismos não estão bem esclarecidos. Sabe-se que um dos mecanismos analgésicos da morfina é a inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes (CCVDs) no corno dorsal da medula espinal, e existem evidências do papel destes canais iônicos no processo de indução da tolerância analgésica. O estudo dos

---

efeitos da modulação de canais iônicos na analgesia tem como importante ferramenta as toxinas isoladas de animais. O presente trabalho utiliza uma toxina (Tx3.3) isolada de uma espécie de aranha brasileira (*Phoneutria nigriventer*), para estudar o papel da modulação dos CCVDs no desenvolvimento da tolerância analgésica induzida pela morfina. A Tx3.3 tem a capacidade de bloquear de forma não-seletiva os CCVDs, inibindo preferencialmente as correntes de cálcio tipo P/Q e R. Os autores relatam que a administração espinal de Tx3.3, em uma dose sem efeitos antinociceptivos, foi capaz não só de potencializar a atividade antinociceptiva da morfina (utilizada em uma dose sub-efetiva, em animais não tolerantes à morfina), como também foi capaz de recuperar os efeitos antinociceptivos da morfina em animais submetidos ao modelo de indução de tolerância a opióides. Com estes resultados, os autores sugerem uma possível participação da ativação espinal dos CCVDs nos mecanismos de desenvolvimento da tolerância analgésica.

Resumo original: *The novel calcium channel blocker Tx3.3 facilitates morphine antinociception in opioid tolerant mice.* Dalmolin GD1, Rigo FK1, Silva CR2, Gomez MV1, Ferreira J2. (1) UFMG - Farmacologia, (2) UFSM – Química. *Pôster 05.047.*

#### [11. IL-17 induz hipernocicepção articular em modelo de artrite induzida por antígeno](#)

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória, encontrada em níveis elevados no soro e fluído sinovial de pacientes com artrite reumatóide. Estudos experimentais em animais têm demonstrado que o bloqueio da IL-17, tanto com anticorpos como em animais deficientes para IL-17, foram mais resistentes ao desenvolvimento da artrite por colágeno. Dessa forma, nosso grupo de pesquisa demonstrou, pela primeira vez, que a IL-17 é uma citocina pró-nociceptiva em modelo de artrite induzida por antígeno em camundongos, e que este efeito ocorre por um mecanismo dependente da liberação de vários mediadores pró-inflamatórios. A IL-17 induz hipernocicepção mecânica via liberação de citocinas, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  quimiocina KC, neutrófilos, metaloproteinase 9, endotelinas, aminas simpáticas e prostaglandinas. A presença de neutrófilos é importante para o desenvolvimento da hipernocicepção neste modelo.

Resumo original: *IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice.* Pinto LG1, Cunha TM1, Vieira SM2, Lemos HP1, Verri Jr WA3, Cunha FQ1, Ferreira SH1. (1) FMRP-USP - Farmacologia, (2) COPE-INPA, (3) UEL - Ciências Patológicas. *Pôster 05.071.*