

42º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - SBFTE 2010**1. Deficiência do receptor da IL-33 reduz inflamação artrítica séptica em camundongos**

Este estudo investigou o envolvimento da IL-33 na fisiopatologia da artrite séptica. A IL-33 é uma citocina da família da IL-1, a qual sinaliza através do receptor ST2 e induz uma resposta imune do tipo Th2. Recentemente, foi demonstrado que a IL-33 também induz resposta Th1/Th17 e em modelos de artrite reumatóide aumenta a resposta inflamatória por induzir migração de neutrófilos para as articulações. Além disso, estudos têm demonstrado que pacientes com artrite reumatóide são mais susceptíveis a sepse. Neste trabalho, foi observado que a administração de *Staphylococcus aureus* na articulação dos camundongos causou hipernocicepção mecânica, edema e migração de neutrófilos os quais foram reduzidos em animais ST2 nocautes. Assim, estes resultados sugerem que a IL-33 participa da resposta inflamatória induzida durante a artrite séptica e que uma terapia com anticorpos anti-IL-33 pode ser uma importante alternativa para reduzir a inflamação e a infecção neste tipo de doença.

Autoria do trabalho original: Staurengo-Ferrari L1, Cardoso RDR1, Xu D2, Liew FY2, Cunha FQ3, Pelayo JS4, Saridakis HO4, Verri Jr WA1 1UEL – Ciências Patológicas, 2University of Glasgow – Immunology Infection, Inflammation, 3FMRP-USP, 4UEL – Microbiologia, 6UEL – Ciências Patológicas

2. Fator inibitório da migração de macrófagos (MIF) está envolvido em cascata de eventos que levam à hipernocicepção inflamatória em camundongos

Diferentes tipos de mediadores inflamatórios estão envolvidos na sensibilização do nociceptor (hipernocicepção). Após a injeção de carragenina na pata de camundongos, cascata sequencial de mediadores é acionada (participação de TNF- α , IL-1 β e CXCL1) levando à liberação de produtos finais (prostaglandinas e aminas simpáticas). O objetivo foi analisar a participação da citocina MIF no desenvolvimento de hipernocicepção inflamatória em camundongos. O Estudo demonstrou que MIF foi capaz de induzir hipernocicepção em dose e tempo-dependente. A hipernocicepção mecânica foi reduzida em camundongos nocautes para a citocina MIF após a injeção de carragenina, quando comparados aos animais normais. Estes resultados sugerem que a MIF tem uma participação importante de hipernocicepção inflamatória.

Autoria do trabalho original: Costa VV1, Amaral FA2, Sachs D3, Tavares LD4, Scopa IP2, Morcatty TQ1, Teixeira MM1, Souza DG2; 1UFMG – Bioquímica e Imunologia, 2UFMG – Microbiologia, 3FMRP-USP – Farmacologia, 4UFMG – Fisiologia e Farmacologia

3. Envolvimento dos receptores TRPA1 na indução e manutenção da hiperalgesia induzida pela prostaglandina

Os receptores ionotrópicos TRPA1 pertencem à família dos canais TRP (receptores de potencial transitório), expressos principalmente nas fibras C nociceptivas e tem recebido atenção especial devido ao seu papel nos mecanismos inflamatórios da nocicepção. O objetivo do presente estudo foi verificar se o TRPA1 medeia a indução ou a manutenção da hiperalgesia mecânica induzida pela injeção intraplantar de prostaglandina (PG). Para isto, os autores co-administraram PG (100ng) ou seu veículo na pata de ratos Wistar com antagonistas dos receptores TRPA1 (HC030031: 300 e 1200 μ g) ou seu veículo, para verificar o papel desses receptores na indução da hiperalgesia. Para avaliar o papel do TRPA1 na manutenção da hiperalgesia instalada, os antagonistas foram administrados 2h e 55 min após a injeção da PG. Os autores também realizaram a administração de ODN *antisense* ou

mismatch para receptores TRPA1 no espaço subaracnóideo lombar, durante quatro dias. NO quarto dia, PG ou veículo foram injetados na pata. A hiperalgesia mecânica foi medida com Von Frey eletrônico na 3ª e na 6ª h após a injeção de PG. Foi verificado que o bloqueio dos receptores TRPA1 com antagonistas e a administração do ODN antisense para TRPA1, reduziram a hiperalgesia induzida pela PG nos diferentes esquemas de tratamento. Com isto, os autores sugerem que os receptores TRPA1 contribuem para a indução e manutenção da hiperalgesia induzida pela PG, indicando uma possível estratégia terapêutica para o tratamento da dor inflamatória baseada no bloqueio desses receptores.

Autoria do trabalho original: Bonet IJM1, DallAcqua M2, Zampronio AR3, Tambeli CH1, Parada CA4, Fischer L2; 1FOP-UNICAMP – Ciências Fisiológicas, 2UFPR – Fisiologia, 3UFPR – Farmacologia, 4UNICAMP – Farmacologia

4. Fractalcina expressa no gânglio da raiz dorsal medeia dor inflamatória

Os autores desse trabalho verificaram se a ativação das células satélites (presentes no gânglio da raiz dorsal - GRD) por fractalcina poderia estar envolvida na cascata de eventos responsáveis pela dor inflamatória (hipernocicepção). Para testar essa hipótese, primeiramente verificaram que a quimiocina fractalcina, quando administrada por via intraganglionar, induz hipernocicepção mecânica e esse efeito hipernociceptivo foi abolido pela administração de anticorpo contra essa quimiocina. Avaliaram, também, que a hipernocicepção induzida pela carragenina foi inibida pelo anticorpo contra essa quimiocina. Experimentos *in vitro* utilizando cultura de células satélites isoladas (GRD) verificaram que a fractalcina induz liberação de TNF- α e IL-1 β . No geral, durante um processo inflamatório periférico, a fractalcina pode ser liberada no GRD, contribuindo para a gênese da hipernocicepção inflamatória por um mecanismo dependente da estimulação de células satélites para a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulação da enzima COX, induzindo a formação de prostanoídeos pró-inflamatórios responsáveis pela sensibilização do nociceptor.

Autoria do trabalho original: Souza GR1, Cunha TM, Lotufo CMC, Talbot J, Bozzo TA, Cunha FQ, Ferreira SH – FMRP-USP – Farmacologia

5. Hipernocicepção inflamatória do músculo depende da ativação das vias de sinalização ERK e NF- κ B

Vários estudos têm mostrado que a quinase regulada por sinais extracelulares (ERK) é importante na dor inflamatória. Além disso, o fator de transcrição nuclear- κ B (NF- κ B), também age na dor e na inflamação. Os autores estabeleceram no presente trabalho o papel do NF κ B e do ERK na fase inicial da hipernocicepção inflamatória muscular. Os pesquisadores demonstraram que a ativação da ERK e do NF- κ B pode contribuir para a indução da dor inflamatória muscular. Assim, a supressão do NF- κ B e da ERK poderia ser uma estratégia promissora para o tratamento da dor inflamatória muscular.

Autoria do trabalho original: Lima FO1, Verri Jr WA 2, Ribeiro dos Santos R3, Soares MBP3, Villarreal CF4 1UEFS – Biotecnologia, 2UEL – Ciências Patológicas, 3CPqGM-FIOCRUZ – Bahia, 4USP – Farmacologia

13th World Congress on Pain - Montreal, Canadá - IASP 2010

6. Papel do íon cálcio nuclear neuronal na dor inflamatória crônica

A plasticidade neuronal permite o desenvolvimento de alterações estruturais em resposta à experiência e como adaptação às condições mutantes e a estímulos repetidos. O íon cálcio tem papel extremamente importante, que vai desde a liberação de neurotransmissores induzida pela despolarização da membrana até processos transcricionais no núcleo celular por ativação de diversas vias de sinalização dependentes de cálcio (Ca²⁺). Estudos recentes

demonstraram que o aumento do cálcio no citosol desencadearia aumento de cálcio no núcleo, com ativação de diversas vias, inclusive a via Ca^{2+} /proteína quinase IV dependente de calmodulina (CaMKIV). As vias de sinalização ativadas por Ca^{2+} em compartimentos extra ou intranucleares levam à fosforilação do CREB (*cAMP response element-binding protein*) e, conseqüentemente, modificam a expressão genética. Sabe-se que o influxo de Ca^{2+} no citosol dos neurônios do corno dorsal da medula espinal, induzido por atividades nociceptiva, tem sido caracterizado como importante em modelos animais experimentais de inflamação periférica crônica induzida por Adjuvante Completo de Freud (CFA). Todavia, nada se sabe acerca da regulação potencial do cálcio nuclear neuronal em vias hipernociceptivas. Os autores avaliaram a contribuição do cálcio neuronal nuclear em modelos animais de hipernocicepção aguda e crônica utilizando o vírus adeno-associado (AAV) com o intuito de manipular os sinais de cálcio nuclear em neurônios espinais in vivo. Os animais receberam administração intratecal do AAV e os padrões de propagação e infecção foram analisados por técnica de imunohistoquímica. A ação viral bloqueia o cálcio no núcleo neuronal ou leva a uma superexpressão de CAMKIV de maneira dominante-negativa, levando a uma redução acentuada da hipernocicepção térmica ou mecânica nos modelos experimentais de inflamação periférica crônica. Diferentemente dos outros estudos que mostram que o cálcio possui importante papel na formação da memória e também neuroproteção, o estudo acima citado expôs, pela primeira vez, evidências que os íons cálcio podem exercer papel importante também na transição da hipernocicepção inflamatória aguda para a crônica.

Autoria do trabalho original: D. Vardeh, H. E. Freitag, A. Hagenston, H. Bading, R. Kuner, Inst. of Pharmacology, Univ. of Heidelberg, Heidelberg, Germany; Dept. of Neurobiology, Interdisciplinary Ctr. for NeuroSci.s, Univ. of Heidelberg, Heidelberg, Germany

7. Papel do TRPC3 na dor inflamatória

O Receptor de Potencial Transiente (TRP) faz parte da superfamília dos canais transmembrana permeáveis a cátions que são agrupados dentro de seis subfamílias: TRPV, TRPP, TRPM, TRPA1, TRPML e TRPC. Muitos canais TRP são expressos amplamente em vários tecidos, incluindo o sistema nervoso central e o periférico. Alguns canais TRP têm sido associados a funções sensoriais, entre eles o TRPC está associado à nocicepção e mecanotransdução. Dentre os canais TRPC, o TRPC3 é altamente expresso em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) de pequeno e médio diâmetro, os quais co-expressam TRPV1, um termo-sensor e um marcador para neurônios nociceptivos. No presente estudo os autores geraram dois camundongos nocautes utilizando o sistema Cre/lox P para estudar o papel do TRPC3. O primeiro, expressa Cre sob o controle do promotor Nav 1.8. O Nav 1.8 é expresso exclusivamente em uma grande proporção de neurônios de pequeno e médio diâmetro no GRD que são principalmente os nociceptores. Camundongos TRPC3 nocautes em nociceptores específicos apresentaram coordenação motora normal. Além disso, o limiar basal destes animais tanto no estímulo térmico como no mecânico não foi alterado. No modelo de dor inflamatória foi observado que o TRPC3 está envolvido na hipernocicepção decorrente de inflamação. Além disso, Cre também foi expresso sob o controle do promotor *advilin* (proteína do citoesqueleto especificamente expressa em neurônios do GRD) e isto permitiu criar um camundongo nocaute de TRPC3 "pan-GRD" e assim observar o papel do TRPC3 em neurônios sensoriais de diâmetro grande na dor. Apesar de sua distribuição nos neurônios sensoriais e seu papel potencial como mecanosensor, o TRPC3 não parece contribuir para a transdução de estímulos mecânicos nocivos nos neurônios sensoriais, mas surpreendentemente está envolvido na hiperalgesia inflamatória.

Autoria do trabalho original: K. Quick, C. Cendan, M. Nassar, J. Zhao¹, L. Birnbaumer, J. Wood, WIBR, Univ. Coll. London, London, United Kingdom; NIEHS, Research Triangle Park, NC, USA

8. Duloxetina é eficaz no manejo da dor crônica

V. Skljarevski e cols., da *Eli Lilly and Company*, Indianapolis, USA revisaram a eficácia da duloxetina (60 a 120mg/dia) em onze estudos clínicos multicêntricos duplo-cegos para o manejo da dor crônica em 4 condições clínicas: neuropatia diabética periférica, fibromialgia, osteoartrite e dor lombar. O período de observação foi em média de 3 meses após o início do tratamento. Em 9 estudos o efeito analgésico da duloxetina foi significativamente maior do que o do placebo. Em 8 estudos, os pacientes referiram significativa redução da severidade da dor e melhora do estado físico.

Autoria do trabalho original: V. Skljarevski e cols., Eli Lilly and Company, Indianápolis, USA

9. Deficiência na captação de glutamato por neurônios espinais transforma células gliais em "interneurônios excitatórios"

H. Nie e cols., da Universidade do Texas e do *Anderson Cancer Center*, Houston, TX, USA avaliaram o papel de transportadores de glutamato na regulação da interação bidirecional entre neurônios e células gliais na medula espinal. Os autores utilizaram o método de registro de *whole cell voltage-clamp* em cortes de medula espinal mantidos em banho contendo DL-TBOA, inibidor não transportável do transportador de glutamato. O aumento da concentração extracelular de glutamato resultou na ativação de receptores metabotrópicos do tipo 5 e a liberação espontânea e evocada de glutamato por células gliais. O glutamato assim liberado pela glia atuou sobre receptores NMDA extrasinápticos gerando correntes despolarizantes lentas e potenciais de ação em neurônios superficiais do corno dorsal.

Autoria do trabalho original: H. Nie e cols., Universidade do Texas e Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

10. Efeito analgésico do "cruzar os braços"

D. M. Torta e cols., das Universidades de Milão e de Turim, Itália, *University College*, Londres, UK, Instituto de Pesquisa *Prince of Wales*, Sydney, Austrália, utilizaram voluntários para avaliar a hipótese de que cruzar os braços sobre a linha média do corpo poderia alterar o processamento multimodal eliciado por estímulo nocivo ou tátil. Foram analisadas a intensidade de percepção do estímulo e as alterações do EEG eliciadas por estímulos não nocivos ou nocivos gerados por raios laser aplicados sobre a pele do dorso da mão enquanto os braços eram mantidos descruzados ou cruzados sobre a linha média. A intensidade das sensações evocadas pelos dois tipos de estímulos foi significativamente menor quando os braços foram mantidos cruzados.

Autoria do trabalho original: D. M. Torta e cols., Universidades de Milão e de Turim, Itália, University College, Londres, UK, Instituto de Pesquisa Prince of Wales, Sydney, Austrália

11. Aplicação tópica da mistura aspirina/dietiléter no tratamento das neuralgias herpética aguda e pós-herpética

G. De Benedittis, da Universidade de Milão, Itália, demonstrou anteriormente que a aplicação tópica da mistura aspirina/dietiléter é eficaz no tratamento da neuralgia herpética aguda (NHA) e da neuralgia pós-herpética (NPH). Neste estudo, relata os resultados obtidos com o uso da mistura na avaliação da duração da eficácia do tratamento. Os pacientes (379 casos) foram avaliados durante 3 meses nos casos de NHA (176) ou 24 meses nos casos de NPH (203). A eficácia analgésica foi avaliada por escalas VAS e NRS. O alívio da dor atingiu 86,9% (pacientes com NHA) e 73,4% (pacientes com NPH). Alívio completo foi obtido na maioria dos pacientes com NHA, sem ocorrência de seqüelas pós-herpéticas.

Autoria do trabalho original: G. De Benedittis, Universidade de Milão, Itália