

Trabalhos apresentados no "49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics", realizado em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, de 17 a 20 de outubro de 2017

1. Estrutura análoga ao eugenol exibe atividade antinociceptiva em camundongos

Já é bem esclarecida a capacidade do eugenol, um fenilpropanoide presente em várias plantas, e alguns de seus análogos, de atuar no processo inflamatório e reduzir a percepção da dor. Contudo, o isômero sintético orto-eugenol ainda não havia sido avaliado com relação a essas funções. Dessa forma, um estudo brasileiro avaliou a atividade antinociceptiva do orto-eugenol a partir do teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e teste do glutamato.

O orto-eugenol foi capaz de reduzir as contorções abdominais de forma dose-dependente. Como a administração do ácido acético leva a liberação de diversos mediadores inflamatórios, o mecanismo de ação da substância testada provavelmente está relacionado com a redução dessa liberação. No teste do glutamato, o tempo de latência também foi reduzido pelo orto-eugenol, sugerindo uma possível interação com o sistema glutamatérgico.

Diante desses resultados, o estudo demonstrou a atividade analgésica do orto-eugenol, e seu provável mecanismo de ação, envolvendo a redução na liberação de mediadores inflamatórios.

Referência: Aragão Neto HC, Fonsêca DV, Braga RM, Almeida RN. Structural analogue of eugenol exhibits antinociceptive activity in mice. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

2. O tratamento agudo com o agonista do receptor A3 de adenosina altera a resposta hiperalgésica em ratos com dor inflamatória crônica

O uso de agonistas dos receptores A1R e A2A de adenosina para tratar condições dolorosas apesar de eficaz é limitado devido a seus efeitos adversos. Dessa forma, é necessário o estudo de agonistas de outros receptores de adenosina para verificar se estes apresentam mais benefícios para uso clínico.

Sendo assim, o estudo buscou avaliar o efeito analgésico de um agonista do receptor A3 de adenosina, o IB-MECA, em um modelo de dor inflamatória. Para a realização do experimento, os ratos foram separados em três grupos: o que recebeu a substância inflamatória, a substância controle (salina) e um controle sem qualquer manipulação (naive). Após catorze dias, foram separados novamente entre os que receberiam IB-MECA, morfina ou salina. Por fim, a nocicepção foi avaliada por meio do teste von Frey, Randall Selitto e ensaio da placa quente.

Como resultado foi observado o aumento do limiar térmico e mecânico no modelo de dor inflamatória após a administração do IB-MECA. Porém, não foi observado o mesmo efeito ao tratar os grupos sem intervenção e salina. Portanto, os autores concluíram que o IB-MECA possui a capacidade de alterar a resposta hiperalgésica em modelos de dor inflamatória e deve-se estudar os mecanismos pelo qual essa atuação ocorre.

Referência: Cioato SG, Lopes B, Salvi AA, Medeiros LF, Torres ILS. Acute treatment with adenosine receptor A3 agonist alters hiperalgesic response in rats with chronic inflammatory pain. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

3. Efeito benéfico do lodenafil e do sildenafil na redução de sinais de dor neuropática em ratos submetidos à ligação do nervo espinal

A dor neuropática é uma condição que ainda não possui solução diante da medicina moderna. Atualmente, os medicamentos existentes são capazes de diminuí-la em cerca de apenas 50% e causam diversas limitações por efeitos colaterais em seus usuários. Levando em consideração estudos mostrando que a injeção intratecal de sildenafil (inibidor de enzima fosfodiesterase 5, PDE-5) possui efeitos antinociceptivos consideráveis, o estudo tem o intuito de investigar se outro inibidor da PDE-5, o carbonato de lodenafil (composto desenhado a partir da associação de duas moléculas de sildenafil), também é capaz de gerar resultados benéficos relacionados à dor.

Para isso, ratos machos foram utilizados para avaliação das respostas a estímulos térmicos e mecânicos. 3 grupos de animais foram submetidos à cirurgia de ligação do nervo espinal L5, enquanto os outros grupos foram submetidos à cirurgia SHAM (todos os procedimentos cirúrgicos, exceto a ligação do nervo). As respostas aos estímulos foram mensuradas antes da realização da cirurgia, 7 dias depois do procedimento e, por fim, 3, 7, 10 e 14 dias após o tratamento diário, que consistia na administração de veículo (DMSO), sildenafil ou lodenafil via sonda oral.

Os resultados demonstraram que tanto a hiperalgesia térmica, quanto a mecânica diminuíram após a realização da cirurgia de ligação do nervo espinal L5. Já no grupo que foi submetido à cirurgia SHAM, não houve alteração significativa. Os grupos tratados com sildenafil e lodenafil apresentaram redução da latência térmica e alodinia mecânica pós cirurgia, as quais melhoraram depois de 7 dias de tratamento diário. Sendo assim, os autores relatam que o lodenafil pode ser usado como uma alternativa para reverter sinais e sintomas da dor neuropática.

Referência: Silva CFB, Montes GC, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Beneficial effect of lodenafil and sildenafil in reducing neuropathic pain signs in rats submitted to spinal nerve ligation. 49ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Ribeirão Preto, 17 a 20 de outubro de 2017.

4. Participação do TNF- α e astrócitos na dor induzida pelo tumor de Ehrlich em camundongos

A atuação da citocina TNF- α e das células gliais na fisiopatologia da dor por câncer já foi amplamente explorada em diferentes modelos. Contudo, há ainda a necessidade de explorar mais profundamente os mecanismos de sinalização de TNF- α , bem como a atividade dos astrócitos na medula espinal. Diante de tal demanda, o estudo tem o objetivo de avaliar a participação do TNF- α e dos astrócitos na indução da dor pelo tumor Ehrlich em camundongos.

Foram utilizados camundongos machos, nos quais células tumorais suspensas foram inoculadas na pata traseira direita. Também foram realizados testes para mensurar os níveis de TNF- α e da expressão conjunta de mRNA e proteínas na medula espinal. Os animais que não expressam o receptor de TNF- α , TNFR1 KO, foram tratados com veículo (solução salina) ou etanercept, um anticorpo anti-TNF- α , a fim de avaliar a hiperalgesia térmica e mecânica e o edema na pata, antes e pós a inoculação. Por fim, no décimo segundo dia do experimento, ainda foram realizados testes de imunofluorescência e Western-Blot.

Os resultados demonstraram que após a inoculação das células tumorais os níveis de TNF- α aumentaram de forma gradual no tecido da pata e na medula espinal, sendo que nessa última também houve aumento da expressão de GFAP, marcador de astrócitos. Observou-se que essa inoculação induz hiperalgesia mecânica, a qual foi significativamente inibida em camundongos TNFR1 KO ou tratados com etanercepte. Já a hiperalgesia térmica e o edema não sofreram alterações nesse grupo. A partir disso, apontam-se os astrócitos e TNF- α como possíveis alvos para controle da hiperalgesia mecânica e neuroinflamação induzida pelo tumor Ehrlich.

Referência: Domiciano TP, Zarpelon AC, Ferrari LS, Campos CC, Fattori V, Borghi S, Filho JCA, Cunha FQ, Cunha TM, Verri WAV. Participation of TNF- α and astrocytes in Ehrlich tumor-induced pain in mice. 49^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Ribeirão Preto, 17 a 20 de outubro de 2017.

5. Envolvimento de citocinas na síndrome de dor aguda induzida pelo Paclitaxel em camundongos

O Paclitaxel, agente quimioterapêutico de primeira escolha usado para tratar vários tipos de tumores sólidos, está associado à dor patológica. Esta dor patológica inclui a dor que ocorre imediatamente após o tratamento (conhecida como síndrome de dor aguda associada ao Paclitaxel), que ocorre em dias após cada dose e geralmente diminui em dias, e a dor que persiste por semanas a anos após o término do tratamento com o paclitaxel. Os mecanismos subjacentes à síndrome de dor aguda associada ao Paclitaxel permanecem desconhecidos. Portanto, este estudo avaliou o envolvimento de citocinas inflamatórias na síndrome da dor aguda associada ao Paclitaxel.

Após uma única injeção de Paclitaxel em camundongos houve indução de hipersensibilidade mecânica e fria dentro de 2 horas, com pico entre 4 e 6 horas,

mas o efeito foi resolvido dentro de 24 horas. O uso de Paclitaxel também induziu aumento da expressão de IL-6, TNF- α , IL-1 β , MCP-1 e KC nos gânglios da raiz dorsal, medula espinhal, nervo ciático e sangue em camundongos.

Com esses resultados sugere-se que a expressão de IL-6, TNF- α , IL-1 β , MCP-1 e KC podem contribuir para a síndrome da dor aguda associada ao Paclitaxel.

Referência: Oliveira FFB, Fonseca MDM, Lopes AHP, Cunha TM, Vale ML. Involvement of cytokines in paclitaxel-induced acute pain syndrome in mice. 49^o Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

6. Interação entre o sulfeto de hidrogênio (H₂S) e as diferentes espécies redox de óxido nítrico (NO) - Efeitos na nocicepção e inflamação na articulação temporomandibular do rato (TMJ)

A nocicepção e inflamação induzidas pela injeção intra-articular de carragenina na articulação temporomandibular do rato (TMJ) são atenuadas pelo doador sulfeto de hidrogênio (H₂S). Já o doador de óxido nítrico (NO), S-nitroso N-acetil penicilamina (SNAP), reduz estes efeitos do H₂S. Foram encontrados resultados controversos na literatura sobre os efeitos do NO na dor e inflamação, embora os resultados anteriores desse grupo de estudo tenham demonstrado os efeitos anti-nociceptivos do NO derivado da enzima nNOS. Devido a essas observações, o grupo decidiu estudar a interação entre H₂S e NO (em diferentes níveis de redox) na inflamação e nocicepção na TMJ de ratos.

Quando comparado com o grupo que recebeu solução salina, classificado como grupo controle, a injeção intra-articular de SNAP na TMJ de ratos evocou alodinia mecânica de forma dose-dependente, e a curva do tempo obtida após a injeção de 0,03 nmol evidenciou uma rápida e duradoura resposta. Não foram observadas diferenças significativas entre a solução salina e SNAP em termos de atividade da mieloperoxidase (MPO). A administração de 1 nmol de NaHS não causa nenhum efeito sobre a alodinia mecânica e também não afetou a alodinia mecânica induzida por 1 nmol de SNAP. O Sal de Angeli (AS), um doador de nitroxil (NO⁻), também resultou em aumento da alodinia mecânica, mas a intensidade desta resposta foi aproximadamente 10 vezes inferior à causada pela mesma dose de SNAP. Diante destes resultados ocorre a sugestão de um efeito pró-nociceptivo induzido por NO independente da migração de leucócitos para a cavidade TMJ. A administração de SNAP e NaHS não alterou o efeito causado apenas pelo NO derivado de SNAP. Embora a forma aniônica desta molécula (NO⁻) também tenha aumentado a alodinia mecânica, esse efeito foi menor que o causado pelo NO e os efeitos do H₂S nesta resposta continuam a ser investigados.

Referência: Oliveira MF, Sandy MV, Teixeira SA, Costa SKP, Muscará MN. Interação entre o sulfeto de hidrogênio (H₂S) e as diferentes espécies redox de óxido nítrico (NO) - Efeitos na nocicepção e inflamação na articulação temporomandibular do rato (TMJ). 49^o Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

7. Relação periférica e central da proteína C5a e seu receptor com a dor neuropática

De acordo com estudos recentes que levantam a hipótese do envolvimento do componente do sistema complemento C5a e seu receptor C5aR na dor aguda e crônica, este grupo de cientistas buscou estudar mecanismos periféricos e espinhais pelos quais a sinalização C5a/C5aR poderia mediar o desenvolvimento e manutenção da dor neuropática.

O modelo utilizado para a indução de dor neuropática em camundongos foi a ligadura parcial no nevo ciático periférico (PNSL). Utilizaram antagonista do receptor C5aR e a C5a recombinante C5a para as intervenções. A administração intratecal da C5a recombinante atenuou o limiar mecânico de forma dose-dependente. As respostas na alodinia mecânica e térmica e as alterações na excitabilidade de neurônios WDR espinhais após o uso de antagonistas C5aR sistêmico ou intratecal indicam a participação dos receptores C5aR na periferia e em estrutura espinhal.

Com estes achados conseguiram testar sua hipótese e cumprir com o objetivo estabelecido. Concluíram que este componente C5a-C5aR está envolvido na gênese e manutenção da dor neuropática. Esta modulação ocorre tanto na periferia quanto na medula espinhal e poderia envolver a modulação da secreção de citocinas e quimiocinas por neutrófilos e macrófagos, que estariam relacionadas com a sensibilização das vias nociceptivas.

Referência Bibliográfica: Quadros AU, Fonseca MMD, Ferreira MD, Sagar DR, Cunha FQ, Chapman V, Cunha TM. Related mechanisms of C5a/C5aR during neuropathic pain. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

8. Diabetes leva a hiponocicepção com a inibição Na⁺ / K⁺ / ATPase

Este estudo teve como objetivo comprovar a hiponocicepção induzida por diabetes através de uma modulação neuronal que leva à oscilação da nocicepção.

Para cumprir com o objetivo, utilizaram um grupo controle e um teste, que foram avaliados por um período de 42 dias, sendo que as avaliações foram feitas de 7 em 7 dias. O diabetes foi induzido pela injeção intraperitoneal de estreptozotocina em ratos (grupo diab;ético-DB). A hipernocicepção após a indução de diabetes foi avaliada pelo comportamento nociceptivo dos animais após uma injeção intra-articular (TMJ) de capsaicina. Após o fim dos 42 dias avaliaram as células da microglia do subnúcleo trigeminal caudal. Houve hiponocicepção na TMJ em todos os momentos avaliados nos animais DB. Das moléculas avaliadas, foi possível constatar que o grupo DB demonstrou uma diminuição expressiva de diacilglicerol (DAG) e Na⁺/K⁺-ATPase. Concluíram que a hiponocicepção relacionada ao diabetes é resultante de um prejuízo no sistema trigeminal devido à inibição da Na⁺/K⁺-ATPase.

Referência Bibliográfica: Rocha-Neto LM, Furtado FF, Bonfante R, Abdalla HB, Macedo CG, Clemente-Napimoga JT. Diabetes inhibits Na⁺/K⁺/ATPase in the peripheral neurons of trigeminal system. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

9. Efeito antinociceptivo do aripiprazole por ativação das vias PI3K / AKT / NO / KATP

O medicamento antipsicótico aripiprazole, usado para tratar esquizofrenia e transtorno bipolar, apresenta componente analgésico periférico com mecanismos ainda não esclarecidos. Este estudo teve por objetivo obter evidências para o envolvimento do sistema de óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo periférico induzido por este medicamento.

Camundongos foram tratados com prostaglandina E2 (PGE2) intraplantar para induzir hiperalgesia. Foi utilizado o teste de Griess para verificar a produção de NO através da detecção de metabólitos, e para analisar a expressão de enzimas iNOS na pata foi realizada a técnica de western blot.

Foi verificado que o efeito antinociceptivo induzido por aripiprazole é dependente de dose. Além disso, o uso de inibidores das vias PI3K/ AKT / mTOR revertem o efeito induzido pelo fármaco. Para avaliação do envolvimento da via do NO, foram utilizados inibidores seletivos ou não seletivos de enzimas de síntese de NO (nNOS e iNOS). Os inibidores não seletivo e seletivo da iNOS, mas não o da nNOS, levaram a uma inibição do efeito do aripiprazol. Inibidores do canal de potássio sensível a ATP foram capazes de reverter o efeito antinociceptivo, enquanto que a administração de uma fosfodiesterase do tipo 5 específica para GMPc potencializou o efeito antinociceptivo. O grupo que recebeu aripiprazole aumentou os níveis de metabólito do NO em comparação ao controle. a expressão de iNOS foi aumentada nos animais que receberam PGE2 e aripiprazole.

O estudo traz evidências farmacológicas que ajudam a corroborar o efeito antinociceptivo do aripiprazole e investiga quais possíveis mecanismos modulam este efeito. Este pode ser o primeiro de muitos estudos a embasar um uso off label deste medicamento.

Referência: Ferreira RCM, Pelaez JMN, Capettini LSA, Duarte IDG, Aguiar DC, Moreira FA, Romero TRL. Antinociceptive effect of aripiprazole by PI3K/AKT/NO/cGMP/KATP pathway activation. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

10. A hiperalgesia induzida por artrite na articulação temporomandibular de ratos ativa células microgliais do subnúcleo caudal trigeminal

Este estudo avaliou a expressão e atividade das células microgliais do subnúcleo caudal trigeminal no desenvolvimento de inflamação persistente em hiperalgesia induzida por artrite na articulação temporomandibular (ATM) de rato. Para tal, foi realizada a sensibilização de ratos Wistar machos com uma injeção subcutânea

contendo albumina bovina metilada (mBSA), solução salina tamponada com fosfato (PBS) e adjuvante completo/incompleto de Freund, a qual foi injetada em diferentes locais no dorso dos animais 7 e 14 dias após a primeira aplicação. Vinte e um dias após a aplicação inicial, a artrite foi induzida nos animais por injeção intra-articular de mBSA diluída em PBS através de dois protocolos: (1) de fase aguda, em que o recolhimento das amostras foi feito após 24 horas da injeção; e (2) de fase persistente, no qual se realizou injeção intra-articular por 3 semanas e as amostras foram recolhidas após 7 e 14 dias da última injeção. As amostras que foram recolhidas dos animais foram células microgliais do subnúcleo caudal trigeminal, nas quais foram analisadas a liberação de fractalina (FKN) e cathepsina S (CatS) por ELISA e a expressão microglial de marcadores CD11b/c, p38 MAPK, receptor P2X7 e receptor FKN CX3CR1 por Western Blot.

No protocolo 2, observou-se uma maior liberação de FKN no dia 7 e 14, sendo que neste último houve também uma maior liberação de CatS em comparação ao grupo controle. Em relação aos marcadores microgliais, o único que obteve aumento de expressão no protocolo persistente, foi o receptor P2X7. Já no protocolo 1, houve redução da liberação de FKN 24 horas após a injeção intra-articular.

Estes resultados demonstram que lesões periféricas provocadas por artrite induzida por mBSA na ATM podem levar a mudanças nas células microgliais, tais como o aumento da liberação de FKN e CatS e o aumento da expressão do receptor P2X7.

Referência: Bonfante R, Rocha-Neto LM, Abdalla HB, Macedo CG, Napimoga HN, Clemente-Napimoga JT. Arthritis-induced hyperalgesia in the TMJ of rats activates microglial cells from the trigeminal subnucleus caudalis. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

11. Mecanismos envolvidos nos efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios de dihidro-obovatina em um modelo pré-clínico de dor nas articulações temporomandibulares

A dihidro-obovatina é uma molécula sintetizada com base na estrutura de uma molécula de ocorrência natural, que tem um efeito antinociceptivo. O objetivo do trabalho é avaliar se a nocicepção periférica causada por essa droga envolve vias de canais de potássio dependentes de heme oxigenase (HO-1) e a via NO/ cGMP/ PKG/ K+ATP, e verificar se há mudança na expressão de ICAM-1 e CD55.

O modelo utilizado foi o de nocicepção induzida por injeção de formalina na articulação temporomandibular dos roedores. Os testes consistiam em uma administração de dihidro-obovatina antes da injeção de formalina para a mensuração da resposta nociceptiva. O envolvimento das vias HO-1 e NO / GMPc / PKG/ K + ATP foi avaliado com a administração da droga, depois do tratamento com os inibidores de cada via.

Foi revelada a ação antinociceptiva e anti-inflamatória da dihidro-obovatina. O efeito nociceptivo não foi dependente do HO-1 nem da ativação do cGMP/ PKG, mas ocorreram através dos canais potássio dependentes de NO e ATP. Além disso houve

a diminuição da expressão de ICAM-1/ CD55, e redução dos níveis de mediadores inflamatórios.

Referência: Gomes FIF, Do Val DR, Santos RS, Arriaga AMC, Bezerra MM, Chaves HVUFC. Mechanisms involved in the antinociceptive and anti-inflammatory effects of dihydro-obovatin on a pre-clinical model of temporomandibular joint pain. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

12. Pesquisa adicional de mecanismos antinociceptivos e pronociceptivos de *Acmella oleracea* em camundongos

Acmella oleracea, mais conhecida como Jambu, é uma espécie típica da Amazônia e é utilizada para tratamento de dor de dente, provavelmente graças à sua propriedade anestésica. Estudos anteriores demonstraram que a Fração Hexânica (FH), rica em alquilamidas (espilantol), extraída das flores do Jambu tem efeitos tanto antinociceptivos quanto pró-nociceptivos.

A análise fotoquímica, utilizando Cromatografia Gasosa com Espectrometria de Massa, confirmou a presença de alquilamidas, como espilantol. Foi administrado, via intraplantar, em camundongos 20 µL com 0,1 µg ou 30 µg de fração hexânica e uma solução controle. Para verificar o envolvimento do sistema opioidérgico na nocicepção induzida por glutamato, foi usado naloxona, antagonista de receptores de opioides, ou veículo seguido de veículo, morfina ou FH. A morfina, FH e a solução controle reduziram a nocicepção em 72%, 67% e 74%, respectivamente. Observaram também o comportamento de proteção e de lambedura provocado por FH através do mesmo tratamento usado para verificação do sistema opioidérgico e verificou-se uma redução de 82% por morfina no comportamento de lambedura e não houve alteração no comportamento de proteção pela morfina.

Foi usado cetotifeno e FH na nocicepção induzida pelo composto 48/80 para observar o envolvimento do sistema histaminérgico. Houve uma redução nos comportamentos de lambedura e proteção por cetotifeno e FH. Também houve similar redução nos comportamentos quando a indução da nocicepção foi feita por FH. Em análise histológica observou-se intensa desgranulação de mastócito por indução de FH e de componente 48/80 quando comparado ao grupo controle. O cetotifeno evita essa desgranulação induzida pelo componente 48/80, enquanto que a FH não foi eficaz na prevenção desse evento.

Em altas doses o FH induz nocicepção modulada pelo sistema opioide e liberação de histamina, enquanto em baixas doses os efeitos antinociceptivos da FH não envolveram estes mecanismos, o que sugere um efeito anestésico da substância.

Referência: Dallazen JL, Maria-Ferreira D, Luz BB, Nascimento AM, Cirpriani TR, Souza LMWerner MF. Further investigation of antinociceptive and pronociceptive mechanisms of *Acmella oleracea* in mice. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia Terapêutica Experimental. Ribeirão Preto. 17-20 de Outubro de 2017.

13. Efeitos analgésicos da cetamina intranasal em modelos de ratos de dor orofacial

Estudos já mostram que a cetamina intranasal induz analgesia em indivíduos com dor crônica, sendo que uma das vantagens da via intranasal é permitir a liberação de fármacos para estruturas orofaciais. A partir disso, investigaram o efeito analgésico da administração intranasal de cetamina em ratos em diferentes modelos de dor orofacial.

Para isso, foram utilizados os seguintes modelos: 1-) Injeção de formalina para induzir resposta nociceptiva, 2-) Injeção de capsaicina e carragenina nos lábios superiores dos ratos para induzir hiperalgesia por calor facial, 3-) Indução de hiperalgesia térmica e mecânica pela constrição de nervo infraorbitário. Além disso, realizaram teste de campo aberto para avaliar atividade locomotora após administração de cetamina intranasal.

Observou-se que a cetamina intranasal (0,5 mg/kg) apenas na segunda fase do teste de formalina orofacial reduziu 40% a resposta nociceptiva. Esta também reduziu a hiperalgesia de calor facial induzida por capsaicina e carragenina. No terceiro modelo, a cetamina intranasal de 0,5 mg/kg atenuou a hiperalgesia térmica 4 dias após a cirurgia e a de 1mg/kg a hiperalgesia mecânica em 14 dias após a cirurgia. O teste de campo aberto não mostrou déficit locomotor após utilização de cetamina intranasal em ratos.

Estes achados mostram que a cetamina intranasal possui efeitos analgésicos em modelos de dor orofacial. Desta forma, podendo representar no futuro um adjuvante no tratamento de algumas condições, em especiais as que necessitam de alívio da dor.

Referência: Araya EI, Claudino RF, Nones CFM, Chichorro JG. Analgesic effects of intranasal ketamine in rats models of orofacial pain. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

14. Nicorandil inibe alodinia mecânica em modelo de dor neuropática induzida por paclitaxel pela ativação dos mecanismos opioidérgicos e serotoninérgicos

A dor neuropática envolve inúmeros mecanismos neuroquímicos que também contribuem para a refratariedade das terapias analgésicas utilizadas. Recentemente tem sido demonstrada a atividade de Nicorandil em modelos de dor nociceptiva e inflamatória, sendo necessário o estudo deste em modelos de dor neuropática.

Neste sentido, este estudo avaliou o efeito induzido por Nicorandil (administrado duas vezes, dentro de um intervalo de duas horas) na alodinia mecânica induzida por paclitaxel em camundongos machos. Para investigar os mecanismos envolvidos na atividade antinociceptiva do Nicorandil no modelo de dor neuropática induzida por paclitaxel utilizaram antagonistas opioidérgico (naltrexona) e serotoninérgico (ciproheptadina) e um bloqueador do canal de potássio dependente de ATP (glibencamida).

Observou-se que a alodinia mecânica induzida por paclitaxel foi inibida pelo Nicorandil, quando administrado uma ou duas vezes, no sétimo ou décimo quarto dia após a primeira injeção de paclitaxel. Naltrexona e ciproheptadina atenuaram o efeito antinociceptivo de Nicorandil.

Os achados mostram que o Nicorandil possui atividade antinociceptiva em modelo de dor neuropática induzida por paclitaxel. Esta pode ser mediada pela ativação dos receptores opioidérgicos e serotoninérgicos, visto que Naltrexona e Ciproheptadina atenuaram os efeitos de Nicorandil. Este estudo mostrou que o Nicorandil pode representar uma nova estratégia farmacoterapêutica para a dor neuropática, sendo necessários mais estudos para avaliar seu potencial uso.

Referência: Morais MI, Braga AV, Rodrigues FF, Melo ISF, Fátima A, Coelho MM, Machado RR. Nicorandil inhibits mechanical allodynia in the model of neuropathic pain induced by paclitaxel by activating opioidergic and serotonergic mechanisms. 49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.

15. O papel das células CCR2 + e CX3CR1 + na gênese e manutenção da dor neuropática

A dor neuropática pode ser gerada por lesão de nervo periférico, sendo já bem descrito o envolvimento de células mieloides no local das lesões. Muitos estudos sugerem que monócitos circulantes podem infiltrar a coluna vertebral e gânglio da raiz dorsal. Porém, existe uma lacuna sobre o papel funcional dessas células nos tecidos nervosos. Por isto, este estudo investigou o papel das células mieloides, em especial células CCR2+ e CX3CR1+, na medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal após indução de neuropatia periférica.

Foram utilizados animais do tipo selvagem e geneticamente modificados que foram submetidos a um modelo de neuropatia e, após 3, 7, 10 e 14 dias de cirurgia, as medulas espinhais e gânglios da raiz dorsal foram coletados e utilizados para ensaio de qRT-PCR, imunofluorescência e citometria de fluxo.

Foi observado que nas amostras de medula espinhal houve aumento apenas de células intermediárias CX3CR1 + e CD45, representando a ativação microglial. Porém, não houve aumento nos monócitos inflamatórios CCR2 +. No gânglio da raiz dorsal, observou-se um aumento das células CX3CR1 +, CCR2 + e CD11b + CD45 + no sétimo dia após a neuropatia. As células Ly6G-CD11b + retiradas do gânglio da raiz dorsal após a indução de neuropatia mostraram uma expressão aumentada de citocinas IL-6, IL-1 β e TNF- α .

Com isso, é possível observar que há monócitos inflamatórios apenas no gânglio da raiz dorsal após neuropatia. Ambas as células CCR2 + e CX3CR1 + parecem ter papéis importantes na neuropatia, porém CCR2 + podem ser responsáveis pela produção de citocinas inflamatórias que estão envolvidas na dor.

Referência: Guimarães RM, Ferreira MD, Fonseca MDM, Kusuda R, Cunha TM. The role of CCR2+ and CX3CR1+ cells in genesis and maintenance of neuropathic pain.



Dor On Line

www.dol.inf.br

49º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Ribeirão Preto, 17-20 de Outubro de 2017.