
Arquivo de edições: Janeiro de 2019 – Ano 19 – Número 222

Trabalhos apresentados no 50º Congresso de Farmacologia e Terapêutica Experimental - SBFTE, realizado em Ribeirão Preto, São Paulo, no período de 25 a 28 de setembro de 2018

1. Antagonismo do receptor tipo 2 para angiotensina como tratamento do ataque agudo de gota

Indivíduos com artrite gotosa frequentemente experimentam uma série de comorbidades onde a hipertensão tem sido uma das mais comuns, afetando 60-80% dos pacientes com gota. Estudos clínicos demonstraram que medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da enzima conversora da angiotensina I (iECA) e bloqueadores dos receptores AT1 (BRAT1) aumentam o risco de ataque agudo de gota. Os iECAs podem modular o sistema renina-angiotensina, resultando na ativação do Receptor Tipo 2 da Angiotensina II (RAT2), que pode ser o mecanismo responsável pelas respostas inflamatórias induzidas pelo MSU. Recentemente, a expressão de RAT2 no tecido sinovial de indivíduos com artrite reumatoide e osteoartrite foi confirmada, de modo que o antagonismo do RAT2 se apresenta como uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com artrite, como a gota. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o potencial analgésico do antagonista de RAT2 em modelos de ataque agudo de gota, incluindo aqueles precipitados pelo uso de anti-hipertensivos. Todos os grupos foram analisados quanto ao desenvolvimento de alodinia mecânica, hiperalgesia térmica, nocicepção espontânea e edema articular antes, e em diferentes tempos após as injeções IA. Na dose testada, o tratamento oral com PD123319 foi ativo na prevenção de alodinia mecânica (44% de prevenção) e nocicepção espontânea (56% de prevenção) de 1 a 6 h após estímulo. A injeção IA de angiotensina II induziu alodinia mecânica e nocicepção espontânea de 0,5 a 6 h após as injeções, e a dor foi prevenida pelo tratamento IA com PD123319, de 4 a 6 h após as administrações.

Referência: Vieira TN, Ferreira J, Silva CR. Angiotensin II Type 2 receptor antagonism as treatment of acute gouty attack, including those precipitated by the use of antihypertensive drugs. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

2. O Receptor de Potencial Transitório Ankirina 1 desempenha um papel crítico em um modelo animal de dor devido a metástase de câncer em camundongos

Existe uma grande necessidade, não solucionada, para o tratamento da dor do câncer e novos alvos e medicamentos são necessários. O Receptor de Potencial Transitório ankirina 1 (TRPA1), é um canal de cátions expresso por nociceptores,

ativado por substâncias oxidantes que iniciam respostas do tipo dolorosas em modelos de dor inflamatória e neuropática. O Receptor de Potencial Transitório vaniloide 1 (TRPV1), quando ativado, também está relacionado ao início da dor, mas com uma forma de ativação diferente do TRPA1. Devido a isso, neste trabalho é avaliado o possível envolvimento do receptor TRPV1 neste modelo de dor devido a metástase do câncer em camundongos. Considerando que o TRPV1, através de uma via independente do estresse oxidativo, contribui parcialmente para a hipersensibilidade ao calor, a ativação dependente de estresse oxidativo do TRPA1 desempenha papel na mediação do comportamento da tigmotaxia e alodinia mecânica e ao frio em um modelo de dor do câncer.

Referência: Plante GE, VanItallie TB. Metabolismo. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) plays a critical role in a metastatic mouse model of cancer pain. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

3. O envolvimento dos receptores P2X3 periféricos na dor muscular aguda, mas não na indução e manutenção da dor muscular crônica

A dor muscular é um problema recorrente e com alto impacto socioeconômico. Atualmente, são propostos alguns mecanismos que podem modular as vias nociceptivas da dor muscular aguda. Dentre eles, a neuroplasticidade de receptores P2X3, portanto, o presente estudo teve como objetivo investigar se os receptores P2X3 também estão envolvidos na indução e manutenção da dor muscular crônica. Para avaliar o envolvimento dos receptores P2X3 na indução e manutenção da dor muscular crônica, o A317491, um antagonista seletivo dos receptores P2X3, foi injetado antes da carragenina ou PGE2 em animais. O pré-tratamento com A317491 (60µg / músculo) evitou o desenvolvimento de hiperalgesia muscular mecânica aguda por até 6 horas e não reduziu a indução de hiperalgesia muscular induzida pela injeção de PGE2. O presente trabalho sugere que os receptores P2X3 expressos no tecido muscular estão envolvidos na dor muscular aguda, mas não na indução e manutenção da dor muscular crônica.

Referência: Jorge CO, Azambuja G, Gomes BB, Oliveira-Fusaro MCG. Peripheral P2X3 receptors are involved in acute muscle pain but not in induction and maintenance of chronic muscle pain. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

4. Avaliação da eletroacupuntura e exercícios físicos em modelo de monoartrite em ratos

A osteoartrite (OA) é um distúrbio que acomete as articulações móveis. Suas principais características envolvem o estresse celular e degradação da matriz extracelular, incluindo a participação de citocinas pró-inflamatórias e ativação da imunidade inata. Um dos principais eventos da doença é o aparecimento da dor

crônica que leva a baixa qualidade de vida dos pacientes, além dos custos financeiros do tratamento da OA. A acupuntura e a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) são recomendadas como intervenções não farmacológicas. Neste estudo, ratos Wistar machos foram divididos aleatoriamente em 5 grupos, incluindo controle, salina, EX, EA e associação (EX + EA). Para indução da monoartrite foi realizado injeção intra-articular do tornozelo esquerdo de Adjuvante Completo de Freund (CFA) contendo 1 mg/mL. A taxa de incidência e gravidade da doença foram avaliadas através da medida do edema da pata. Os animais foram submetidos aos testes nociceptivos: paw-flick (hiperalgesia térmica), estimulação ao frio (hiperalgesia fria) e avaliação da atividade motora, no dia 0 (basal), 7 (após injeção de CFA e antes das sessões). Os resultados demonstram que após 10 sessões, o grupo EX apresentou bons resultados no controle da evolução da inflamação induzida pela CFA quando comparado ao grupo EX + EA, reduzindo o edema da pata. O grupo EX + EA aliviou a dor inflamatória verificada pela alodinia mecânica. O grupo EA apresentou melhora da hiperalgesia ao calor após 10 sessões, quando comparado aos demais grupos. Também houve melhora da hiperalgesia ao frio quando comparado ao grupo EX + EA após 10 sessões. Não houve melhora significativa nos protocolos terapêuticos nos resultados após 5 sessões, exceto na avaliação da atividade motora, onde o grupo EX + EA apresentou maior atividade motora do que o grupo que recebeu o tratamento com EA. O presente estudo demonstra, pela primeira vez, a relevância destes tratamentos (EX, EA e EX + EA), servindo como alternativa para novos tratamentos. Estudos adicionais estão em desenvolvimento para aprofundar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da OA.

Referência: Rebelo IN, Martins GA, Ferraz AG, Witz MI, Souza AH. Evaluation of electroacupuncture and physical exercises in monoarthritis model in rats. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

5. O efeito antinociceptivo de compostos semi-sintéticos derivados de flores de Moringa oleífera é mediado pelos receptores P2X7 em um modelo pré-clínico de dor na articulação temporomandibular de ratos

As desordens temporomandibulares causam dor, levando a uma limitação da qualidade de vida. No entanto, os mecanismos relacionados a esta condição clínica não são completamente elucidados, assim como a escassez de um protocolo eficaz e bem estabelecidas no tratamento dessas condições. A Moringa oleífera apresenta uma diversificada aplicação terapêutica, incluindo propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias. Assim, o objetivo foi avaliar a efeito antinociceptivo e anti-inflamatório, assim como o envolvimento central e periférico dos compostos semi-sintéticos obtidos de um isotiocianato de benzila isolado de flores de Moringa oleífera na articulação temporomandibular (ATM) de ratos. Esses compostos reduziram a resposta inflamatória pela diminuição da permeabilidade vascular e

pelos baixos níveis protéicos de IL-1 β , IL-8, ICAM-1, CD55, P2X7 e NF- κ B. Coletivamente, os dados apresentados demonstram o efeito antinociceptivo e anti-inflamatória, atuando nos níveis periféricos e centrais, representando uma promissora estratégia terapêutica no tratamento da dor na articulação temporomandibular.

Referência: Chaves HV, Parente AC, Val DR, Paula IMB, Lopes FMLS, Assis EL, Gomes FIF, Barbosa FG, Almeida DKC, Mafezoli J, Silva MR, Clemente-Napimoga JT, Costa DVS, Brito GAC, Pinto VPT, Cristino Filho G, Bezerra MM. P2X7 receptors mediate the antinociceptive effects of semisynthetic compounds obtained from a benzyl-isothiocyanate isolated from Moringa oleífera flowers in a pre-clinical model of temporomandibular joint pain in rats. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

6. Avaliação do efeito antinociceptivo da toxina TX3-3 isolada do veneno da aranha Phoneutria nigriventer no modelo de fibromialgia em camundongos

A fibromialgia é definida como uma síndrome musculoesquelética crônica difusa de causa não-inflamatória que os exames físicos indicam a existência de pontos de dor distribuídos ao longo do corpo. Os pacientes apresentam fadiga diurna e sono não reparador, dentre outras manifestações clínicas, como rigidez muscular e articular matinal, parestesia sem padrão neuropático característico, boca seca, tontura, taquicardia, dores de cabeça. O tratamento farmacológico consiste na indução de sono de melhor qualidade, bem como controle dos sintomas associados, como depressão e ansiedade. As toxinas purificadas de o veneno Phoneutria nigriventer foram investigados no tratamento de vários tipos de dor.

O objetivo da pesquisa foi adaptar o modelo de animal de fibromialgia para camundongos, usando doses decrescentes de reserpina, a fim de testar o papel das biogênicos das aminas no cérebro, avaliando o efeito antinociceptivo da toxina Tx3-3 isolada do veneno da aranha Phoneutria nigriventer, bem como investigar a ação farmacológica da toxina Tx3-3 em modelos de depressão e ansiedade em camundongos em modelo de fibromialgia e investigar o mecanismo de ação do Tx3-3 através a dosagem de neurotransmissores no cérebro dos animais.

O modelo de fibromialgia foi obtido através da administração de uma reserpina subcutânea de 0,25 mg / kg por três dias consecutivos, uma vez que uma melhor resposta aos estímulos provocados foi observada nessa dose. No quarto dia, os animais desenvolveram nocicepção difusa e depressão, recebendo diferentes tratamentos. Os grupos foram divididos e depois receberam por via oral: salina, duloxetina, pregabalina e pramipexol. Outros dois grupos receberam via intratecal: PBS (tampão fosfato) que era o veículo de diluição de toxina e o outro grupo recebeu a toxina Tx3-3. As aplicações da reserpina induziram a diminuição dos níveis cerebrais dos neurotransmissores serotonina, dopamina e glutamato, de

modo que a toxina Tx3-3 poderia reverter tais valores. A toxina Tx3-3 proporcionou um efeito antinociceptivo nesse modelo de fibromialgia no teste de hiperalgesia térmica e alodinia mecânica. Essa toxina também demonstrou atividade antidepressiva no teste do nado forçado, sem apresentar qualquer comprometimento ou alteração motora. Os medicamentos duloxetine, pregabalina e o pramipexol produziram efeito antinociceptivo, a estímulos mecânico ou térmico. Referência: Souza AH , Pedron C , Gomez MV. Evaluation of the antinociceptive effect of TX3-3 toxin isolated from spider poison. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

7. Ativação do PPAR-gama modula a diminuição da expressão gênica induzida pela cisplatina em um modelo de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia

A neurotoxicidade induzida por drogas quimioterápicas que afetam o Sistema Nervoso Periférico (SNP) é denominada Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ). Este efeito adverso é um dos mais comuns no tratamento do câncer pelo uso de derivados de platina (por exemplo, cisplatina e oxaliplatina), agentes dirigidos aos microtúbulos (por exemplo paclitaxel e alcalóides vinka), inibidores do proteossoma (bortezomib) e agente antiangiogênico (talidomida). A NPIQ é caracterizada pela disfunção dos neurônios sensoriais periféricos e se manifesta como perda sensitiva, parestesia, disestesia, dormência, formigamento e dor neuropática. Atualmente, existem muitos mecanismos propostos para explicar o estabelecimento da NPIQ, tais como alterações nos gânglios da raiz dorsal (DRG), ativação da microglial e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Logo, muitas estratégias estão em desenvolvimento para prevenir e/ou reverter a CIPN, incluindo a neuroproteção. Uma possível estratégia poderia ser a ativação do Receptor Ativado por Proliferação de Peroxissomo gamma (PPAR γ). A ativação desse receptor nuclear já foi demonstrada como neuroprotetora em muitas doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer. Na NPIQ, a ativação do PPAR pode ser neuroprotetora, reduzindo a expressão de citocinas, uma vez que sua resposta anti-inflamatória está bem estabelecida. A rosiglitazona preveniu a diminuição induzida pela cisplatina na expressão de outras isoformas de PPAR em culturas de neurônios periféricos de camundongos.

Referência: Oliveira HR, Duarte DB. PPAR gamma activation modulates decrease in gene expression induced by cisplatin in a Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy model in vitro. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

8. Investigação do envolvimento do sistema endocanabinoide na antinocicepção induzida por estimulação elétrica nervosa transcutânea

Este estudo teve como objetivo investigar a participação do sistema endocanabinoide na antinocicepção induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) em níveis periférico e central. A alodinia mecânica e o efeito antinociceptivo da TENS foram medidos pelo teste de filamento de von Frey. Para investigar o envolvimento do sistema endocanabinoide, o AM251, agonista do receptor canabinoide tipo 1 (CB1), e o MAFP, inibidor da FAAH, uma enzima metabolizadora de endocanabinoides, foram administrados. Os resultados demonstraram que a TENS de baixa e alta frequência reduziu significativamente a alodinia mecânica e este efeito foi revertido pelo AM251 e potencializado pelo MAFP nos níveis periférico e central. Além disso, a aplicação de TENS de baixa e alta frequência aumentou os níveis de AEA e a expressão do receptor canabinoide CB1 na pata, no corno dorsal da medula espinhal e na substância cinzenta periaquedutal dorsolateral.

Referência: Malta IHS, Oliveria HU, Santos RS, Pinho JP, Almeida AFS, Sorgi CA, Peti APF, Faccioli LH, Ferreira E, Souza GG. Investigation of the involvement of the endocannabinoid system in the transcutaneous nervous electric stimulation-induced antinociception. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

9. Dieta deficiente em zinco aumenta a dor nociceptiva, no entanto reduz a dor inflamatória

As influências nutricionais na epigenética podem desempenhar um papel determinante no aparecimento e progressão da dor neuropática. O zinco é um micronutriente essencial para a homeostasia do sistema nervoso, memória e processos de aprendizagem, e outros processos como a dor e também como mediador da plasticidade sináptica.

O trabalho de Lima e colaboradores investiga os efeitos do desequilíbrio da homeostase do zinco sobre o desenvolvimento da dor. O desequilíbrio da homeostase do zinco foi induzido submetendo camundongos com 3 semanas de idade a diferentes dietas: Grupo com restrição a Zinco, e dois grupos com consumo de zinco 20 e 30mg/Kg, respectivamente.

Uma vez por semana, durante 1 mês, a alodinia mecânica foi medida usando o método de Von Frey. Na 3ª semana, foram realizados ensaios plantares para alodinia a frio, alodinia por calor, nocicepção induzida por formalina e alodinia mecânica induzida por carragenina. No final, amostras de plasma e gânglio da raiz dorsal foram removidas para quantificação de citocinas e análise de Western blot.

Duas semanas após o início da intervenção na dieta, alodinia mecânica foi detectada no grupo Zn (-), sendo gradualmente aumentada até a 3ª semana. O grupo Zn (-) também apresentou alodinia ao frio e ao calor. A sensibilidade nociceptiva é significativamente aumentada quando comparada ao grupo controle.

No teste da formalina foi detectada uma sensibilidade aumentada no grupo Zn (-) na fase 1 (fase neurogênica), no entanto, surpreendentemente uma resposta reduzida na fase 2 (dor inflamatória). A mesma redução de hipersensibilidade foi observada após a injeção intraplantar de carragenina.

Outro dado interessante mostra que o TNF plasmático foi reduzido no grupo Zn (-). A análise da expressão de ATF-3 e GFAP no DRG mostraram um aumento no ATF-3 e redução da expressão de GFAP, corroborando a hipótese de ativação neuronal aumentada, mas redução da ativação imune. Também, DRG SOD-1, um marcador de estresse oxidativo, a expressão foi aumentada em animais submetidos à dieta de Zn (-).

O estudo conclui que a dieta com restrição de zinco altera a sensibilidade basal à dor em camundongos. A redução do consumo de Zinco parece interferir nos circuitos de dor, reduzindo a dor inflamatória, porém aumentando a dor nociceptiva. Conseqüentemente, o desequilíbrio de zinco poderia ser um fator predisponente para o desenvolvimento da dor nocepitiva.

Referência: Lima CKF, Silva RV, Silva VDCS, Oliveira JT, Lima LMTR, Miranda ALP. Zinc deficient diet increases nociceptive pain; however, it reduces inflammatory pain. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.

10. Análise de vocalização ultra-sônica para o estudo do componente afetivo da dor orofacial aguda e do contágio emocional da dor em ratos

Considerando as características únicas da dor craniofacial, é necessário propor novos métodos para aumentar o aspecto translacional na pesquisa básica sobre dor. Neste sentido, as vocalizações ultrassônicas (USVs) têm sido relacionadas com o estado emocional e poderiam indicar o componente afetivo da dor. Estudos da emissão de USVs em ratos submetidos ao teste da formalina na pata demonstrou um aumento da emissão de USVs, que foi inibida com o tratamento com morfina. Além disso, há evidências crescentes de que os USVs podem provocar contágio emocional, uma forma de empatia que pode modificar a percepção da dor. No entanto, a influência de mudanças no contexto social na emissão de USVs em modelos de dor ainda não foi investigada. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar se a emissão de USVs representa um parâmetro para o estudo do componente afetivo da dor, bem como se a interação social modula a emissão de USVs. A modulação das USVs foi avaliada através da avaliação do comportamento nociceptivo induzido por formalina em um rato na presença de outro rato da mesma caixa, na presença de um rato de caixa diferente ou da mesma caixa separados por uma barreira visual. Os picos do comportamento de grooming e a emissão de USVs evocadas pela formalina reduzidos pela morfina, sugerindo que eles representam diferentes medidas de dor orofacial. Além disso, a emissão de USVs induzida por formalina é suscetível à modulação social, indicando que a



Dor On Line

www.dol.inf.br

análise desse parâmetro pode contribuir para explorar a dimensão afetiva da dor orofacial.

Referência: Barroso AR, Araya EI, Chichorro JG. Ultrasonic vocalization analysis for the study of the affective component of acute orofacial pain and emotional contagion of pain in rats. 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Brazil, Ribeirão Preto, 25 a 28 de setembro de 2018.

Alerta submetido em 04/12/2018 e aceito em 04/12/2018.