

Resumos apresentados no 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014**1. O bloqueio do receptor de potencial transitório A1 reduz a hiperalgisia em um modelo de neuralgia do trigêmeo**

A neuralgia do trigêmeo (NT) causa dor de difícil tratamento e reduz a qualidade de vida dos pacientes. A desfuncionalização de fibras sensoriais positivas para os Receptores de Potencial Transitório Vanilóide 1 (TRPV1) e ankirina (TRPA1) realizada pela capsaicina (um agonista TRPV1) promove o alívio da dor durante a NT. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o papel do receptor TRPA1 em um modelo de NT em camundongos. Camundongos C57BL/6 selvagens ou com deleção gênica dos receptores TRPA1 (TRPA1^{-/-}) foram submetidos a constrição do nervo infraorbital (CION) ou a falsa cirurgia (sham). Dez dias após o procedimento os animais foram tratados por via sistêmica ou subcutânea com o antagonista seletivo TRPA1 HC030031 (300 mg/kg ou 10µg/sítio), com o composto antioxidante ácido α -lipóico (100 mg/kg ou 10 µg/sítio), ou com o inibidor da NADPH oxidase apocinina (100 mg/kg ou 1 µg/sítio). A nocicepção orofacial foi mensurada com o auxílio de filamentos de von Frey (alodinia mecânica), aplicação de acetona (alodinia ao frio), e comportamento nociceptivo não evocado (movimentos espontâneos das patas dianteiras do animal em direção a face). A hiperalgisia química foi observada pela injeção local de diferentes agonistas TRPA1 (subcutâneo entre o focinho e a boca do animal). Adicionalmente, foi avaliada a imunorreatividade do TRPA1, as atividades das enzimas NADPH oxidase e superóxido, e a produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂, agonista TRPA1). O antagonista TRPA1 (HC030031), assim como a deleção genica do receptor, reduziu a alodinia mecânica e ao frio, e as respostas nociceptivas espontâneas (10 dias após a CION). Ainda, a injeção local de agonistas TRPA1 levou a uma piora na nocicepção em animais submetidos ao CION. A expressão dos receptores TRPA1 não foi alterada nos gânglios trigeminiais dos animais com a CION, porém a CION levou a um aumento da atividade da NADPH oxidase e da superóxido dismutase, assim como nos níveis de H₂O₂ nos gânglios trigeminiais. Por último, a administração sistêmica e local do agente antioxidante (ácido lipóico) e do inibidor da NADPH oxidase (apocinina) reduziram a nocicepção induzida pela CION. Estes resultados em conjunto demonstram que a ativação do receptor TRPA1 por substâncias oxidativas talvez seja relevante para o desenvolvimento de nocicepção no modelo de TN. Assim, o bloqueio do TRPA1 poderia ser uma alternativa para o tratamento da dor da TN.

Referência: Trevisan G, Nassini R, Di Siena G, Materazzi S, Fusi C, Rossato MF, Ferreira J, Geppetti P (05.019). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

2. Avaliação da eficácia terapêutica do extrato de óleo de peixe no tratamento da dor neuropática

A dor neuropática é uma condição multifatorial resultante de uma lesão ou mau funcionamento do sistema nervoso periférico ou central. A neuroinflamação inicialmente estabelecida na dor neuropática induzida por injúria do nervo periférico é um processo crucial para sua fisiopatologia. Interação neuroimune impulsiona o processo de sensibilização periférica e central, fenômeno essencial na dor neuropática.

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 como o ácido eicosapentanoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) são bem conhecidos pela sua atividade anti-inflamatória exibido por sua conversão endógena em mediadores lipídicos, como resolvinas e protectinas.

O trabalho teve como objetivo avaliar o extrato de óleo de peixe (FOE), rico em EPA e DHA, no tratamento da dor neuropática induzida por ligadura parcial do nervo isquiático em camundongos Swiss. Eles foram anestesiados e submetidos à cirurgia de ligadura do nervo. Antes da cirurgia, os animais receberam um estímulo térmico (Hargreaves) ou mecânico (Von Frey) na pata traseira esquerda. O tratamento oral diário foi iniciado no 5º dia após a cirurgia com o veículo (goma arábica 5%) ou extrato de óleo de peixe - FOE (4,65 g/kg), durante 5 dias. A hipernocicepção térmica e a alodinia mecânica foram avaliadas 1, 2, 3, 4, 6 e 24 horas após a primeira administração e também no 5º, 7º e 9º dia após a cirurgia. As expressões de COX-2 e ATF-3 no gânglio da raiz dorsal (DRG) foram quantificadas por análise de *Western blot*. Além disso, também foi avaliada a produção de TNF- α no corno dorsal da medula espinal.

O FOE reverteu a alodinia mecânica no primeiro dia de tratamento 6 e 24h após a administração oral (n=6 animais, * p<0,05). No entanto, na hipernocicepção térmica, o tratamento com FOE foi eficaz somente 2 dias após a sua administração. A expressão da COX-2 e ATF-3 diminuiu no DRG de animais tratados com FOE durante 5 dias, indicando redução da inflamação e da ativação neuronal. Do mesmo modo, diminuiu a produção de TNF- α no corno dorsal da medula espinal, sugerindo ativação microglial reduzida. Conclusão: Os resultados indicam que FOE reduz a neuroinflamação e a ativação neuronal no modelo de dor neuropática induzida por lesão do nervo periférico em camundongos. Tratamento oral com FOE reverte a hipersensibilidade mecânica e térmica. Além disso, FOE surge como uma alternativa terapêutica segura e eficaz para o tratamento de dor neuropática.

Referência: Silva RV, Lima CKF, Moreira CC, Santos EAP, Lobo BW, Miranda ALP FF-UFRJ – Fármacos e Medicamentos (05.040). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

3. Ativação supraespinal da via das quinureninas contribui para a manutenção da dor neuropática

Um fator que pode contribuir para o desenvolvimento da dor neuropática é a modulação negativa da via descendente da dor pelo aumento da degradação do triptofano (Trp) ou mesmo da serotonina pela ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1). O objetivo do trabalho foi avaliar a participação das enzimas IDO e quinurenina 3 monoxigenase (KMO) presentes na substância cinzenta periaquedutal (PAG) e na medula rostral ventromedial (RVM) no desenvolvimento da dor neuropática em camundongos induzida (*Spared nerve injury*, SNI). O aumento da expressão de IDO1, KMO, da subunidade fosfo-NR1 e NR1 total do receptor NMDA foi realizada pela técnica de *Western blotting*. A administração de drogas foi realizada por via oral e intracerebroventricular (i.c.v.).

Foi observado o aumento da expressão da enzima IDO1 no RVM (7 dias) e PAG (3, 7, 14 e 21 dias) após SNI. O tratamento sistêmico com 1-Mt ou a microinjeção de Norharmane no espaço i.c.v. reduziram a hipersensibilidade mecânica no 7, 14 e 21 dias após SNI respectivamente. Corroborando com esses achados, animais deficientes para a enzima IDO1 (IDO^{-/-}) submetidos a SNI não desenvolvem a hipersensibilidade mecânica. Além disso, a expressão da enzima KMO aumenta significativamente no 7º e 14º dias no RVM e em 7 dias na PAG após SNI. Por conseguinte, a administração oral de JM6, pró-droga de liberação lenta do Ro61-8048, ou Ro61-8048 (inibidor da KMO) no espaço i.c.v. reduziu significativamente a hipersensibilidade mecânica nos dias 7, 14 ou 21 após SNI. Sabendo que a expressão da enzima IDO1 é modulada pela citocina IFN- γ , verificou-se que os animais deficientes para a citocina e o receptor de IFN- γ apresentam hipersensibilidade mecânica reduzida. Ainda, os animais IFN- γ ^{-/-} possuem expressão reduzida da IDO1 no RVM 7 dias após a SNI. Em adição, a microinjeção de doses crescentes de IFN- γ no espaço i.c.v. induz uma hipernocicepção mecânica em animais normais. Animais Rag^{-/-} e CD4⁺/MHC2^{-/-}, mas não os animais CD8⁺ apresentam reduzida expressão da enzima IDO1 no RVM e na PAG e

consequentemente hipersensibilidade mecânica reduzida após SNI. Finalmente, a microinjeção dos metabolitos da IDO e KMO, no espaço i.c.v. de camundongos normais reduziram significativamente o limiar mecânico dos animais, sendo o QUIN o mais potente.

Ativação da via das quinureninas, então, pode ser dependente da ativação do receptor NMDA, visto que o pré-tratamento local com o MK801 (antagonista seletivos dos receptores NMDA) reverte os efeitos nociceptivos induzidos pelos metabolitos. Verificou-se ainda que a fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA na PAG e no RVM no 14º e 21º dia após o SNI foi reduzida pela microinjeção no espaço i.c.v. de MK801 a qual reduziu a hipersensibilidade mecânica após SNI.

Sugere-se que as enzimas IDO e KMO, localizadas em regiões supraespinhais desempenham um importante papel no desenvolvimento da dor neuropática. Além disso, a expressão da IDO é dependente da sinalização via citocina IFN- γ e células CD4+/MHC2 KO. Por último, o aumento da expressão dessas enzimas induz uma sensibilização central ao fosforilar subunidades do receptor NMDA e que o QUIN é o principal metabolito da IDO e KMO que medeia a hipernocepção neuropática.

Referência: SANTANA, D.A.R.; SANTANNA, M. B.; FONSECA, M. D. M.; CUNHA F.Q.1; SOUZA, G.R.; CUNHA, T.M. (05.021). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

4. Ativação da aldeído-desidrogenase 2 reduz a dor neuropática e adutos de 4-hidroxinoneal

O controle da dor neuropática continua a ser um desafio e uma necessidade clínica não atendida. A aldeído-desidrogenase 2 (ALDH2) é uma enzima mitocondrial responsável pelo metabolismo de aldeídos reativos. O acúmulo de aldeídos foi recentemente relacionado ao aumento da dor. Dados recentes demonstraram que a ativação de ALDH2, usando uma pequena molécula chamada Alda-1, exibe um efeito antinociceptivo potente no modelo de hiperalgisia induzida por carragenina (intraplantar, i.pl) em ratos. A ativação ALDH2 induz analgesia através da redução da carga aldeídicas. No entanto, o papel da ALDH2 no controle da dor neuropática é ainda desconhecido. Por isso, o estudo verificou o envolvimento do aldeído-desidrogenase mitocondrial 2, ALDH2, na dor neuropática, usando Alda-1, um agonista farmacológico ALDH2 que aumenta seletivamente a atividade de ALDH2. A dor neuropática foi induzida por lesão do nervo isquiático por constrição crônica (CCI) em camundongos. O limiar nociceptivo foi determinada, antes e 14 dias após a cirurgia, utilizando o método de von Frey eletrônico. Após a avaliação de comportamento, amostras de medula espinal foram obtidas para a detecção de 4-hidroxinoneal (4-HNE), adutos aldeídicos, por western blot. Quatorze dias depois da cirurgia, foi realizada uma curva de dose-resposta para Alda-1 (5, 10 e 20 mg / kg, via sc) e o limiar de dor foi avaliado. A CCI diminuiu o limiar de dor quando comparados com os valores obtidos no pré-operatório ($3,3 \pm 0,3$ g vs $9,7 \pm 0,5$ g). Alda-1 (5 mg/kg) aumentou o limiar de dor 1 e 2 horas após a sua administração, quando comparados com os camundongos tratados com veículo ($6,7 \pm 0,4$ g e $7,7 \pm 0,3$ g, vs $4 \pm 0,6$ g e $3,4 \pm 0,6$ g, respectivamente). Alda-1 (10 e 20 mg/kg) também aumentou o limiar da dor comparado com os camundongos tratados com veículo em 1h ($8,6 \pm 0,8$ g e de $8,9 \pm 0,5$ g, respectivamente, vs $4 \pm 0,6$ g) e a 2 horas ($8,1 \pm 1$ g e $9,3 \pm 0,6$ g, respectivamente, vs $3,4 \pm 0,6$ g). Não houve diferença no limiar de dor 3 h após a injeção de Alda-1 ou veículo controle em todas as doses avaliadas de Alda-1. A CCI induziu um aumento dos níveis de 4-HNE na espinal medula ipsilateral (4 vezes). Alda-1 (10 mg/kg) reduziu significativamente os níveis destes adutos.

Os resultados indicam que a ativação de ALDH2 por Alda-1 reduz a nocicepção induzida pela CCI através da diminuição da carga aldeídica na medula espinal. A dose de 10 mg/kg proporcionou uma redução máxima da nocicepção nas últimas 2h. Os dados propõem um novo alvo mitocondrial para o controle da dor neuropática. Portanto, Alda-1 pode ser uma nova classe terapêutica de medicamentos para reduzir a dor neuropática.

Referência: Netto BS, Ferreira JC, Chen CH, Mochly-Rosen D, Cury Y, Zambelli VO. (05-037). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

5. O envolvimento do sistema opioidérgico na analgesia induzida por enriquecimento ambiental

A dor crônica é um sério problema de saúde pública, uma vez que vários tipos de dor continuam sendo intratáveis. Foi encontrado que o enriquecimento ambiental (EA) pode alterar a percepção do estímulo nociceptivo tanto quanto a resposta analgésica induzida por opioides, sugerindo uma relação entre bem estar e analgesia. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do bem-estar animal na ansiedade e na sensibilidade de ratos em relação a um estímulo nocivo crônico e a resposta às drogas opioides. Foram utilizados ratos machos, separados nas seguintes condições: um grupo foi colocado em um ambiente enriquecido com objetos diferentes (bolinhas de pingue-pongue, túneis, esconderijos e outros objetos) a cada semana de modo regular, desde o nascimento. Já o grupo controle permaneceu em caixas padrão, não recebendo objetos. Após 7 semanas nestas condições, os efeitos do EA foram analisados na ansiedade, por meio do teste de labirinto em cruz elevada, assim como na sensibilidade mecânica induzida pela cirurgia de constrição do nervo ciático (CCI).

Foi relatado que o enriquecimento ambiental reduziu o comportamento do tipo ansioso dos animais, com maior número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos, quando comparados à ausência de enriquecimento. Com relação à sensibilidade mecânica, foi detectada a hipernocicepção nos animais controle, enquanto aqueles submetidos ao ambiente enriquecido não apresentaram alteração no limiar de sensibilidade mecânica. Além disso, quando os animais foram tratados com naloxona, um antagonista opioide não seletivo, o efeito analgésico do AE foi completamente abolido. O tratamento com dose subanalgésica de morfina em ratos lesionados proporcionou aumento no limiar mecânico nos ratos do grupo EA, não apresentando efeito algum nos animais controles. Os resultados encontrados mostram que o uso do enriquecimento ambiental é efetivo na redução da ansiedade de animais experimentais, como já descrito na literatura. Animais expostos ao enriquecimento ambiental apresentaram menor sensibilidade à dor, a qual envolve a ativação da via opioidérgica endógena, quando comparados aos animais controles. Assim, é possível inferir que os dados deste estudo ressaltam a importância do enriquecimento ambiental tanto no sistema límbico e analgésico, demonstrando pela primeira vez a modulação do sistema opioidérgico pelo enriquecimento ambiental em condições crônicas.

Referência: Kimura LF, Mattaraia VGM, Picolo G (05.007). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

6. NOD1 E NOD2 contribuem para a gênese da dor neuropática e estão envolvidos na ativação de células gliais

Dentre os receptores de reconhecimento padrão (PRRs), os receptores Toll-like e NOD-like (NLRs) são os mais importantes no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). O NOD2 é responsável pela detecção intracelular do muramil dipeptídeo (MDP), PAMP encontrado em peptidoglicanos de bactérias. Após o reconhecimento, NLRs recrutam diretamente RIPK2, uma proteína adaptadora, importante na ativação de NF-κB mediada por NLRs. Os PRRs apresentam um papel crucial na ativação de células gliais da medula espinal e na indução e manutenção da dor neuropática.

Nesse trabalho foi demonstrado que os animais deficientes para NOD1, NOD2 e RIPK2 apresentaram redução significativa da hipernocicepção mecânica após indução de neuropatia periférica (*Spared nerve injury*, SNI). Já a hipernocicepção inflamatória induzida por CFA não foi reduzida nesses animais. A redução da dor neuropática em NOD1^{-/-}, NOD2^{-/-} e RIPK2^{-/-} foi associada a uma diminuição da expressão de Iba-1, GFAP, IL-1β e TNF-α na medula

espinal quando comparado ao grupo WT. Camundongos WT tratados com uma injeção intratecal de MDP (NOD2 ligante), mas não com I-DAP (NOD1 ligante), apresentaram uma diminuição no limiar nociceptivo mecânico comparado com o grupo controle. Além disso, in vitro, foi observado que culturas primárias de microglia não induziram liberação de IL-1 β , TNF- α , IL-6 em resposta ao MDP (10 μ g/ml). No entanto, quando administrado juntamente com uma concentração ineficaz de LPS (0,1ng/ml), apresentou uma forte produção destas citocinas.

A somatória dos resultados sugerem que NOD1 e NOD2, via RIPK2, contribuem para a gênese da dor neuropática, possivelmente mediando a liberação de citocinas pró-nociceptivas e a ativação de células gliais. Além disso, os resultados apontam a ação sinérgica de NOD2 com TLR4 no intuito de estimular a ativação glial. Estes mecanismos representam uma nova abordagem para elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da dor crônica e um possível alvo para o desenvolvimento de drogas para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Santa-Cecília FV, Ferreira DW, Fonseca MD, Cunha FQ, Zamboni DS, Cunha TM-FMRP-USP (05-025). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

7. Polissacarídeo sulfatado derivado de algas vermelha *Solieria filiformis* reduz hipernocicepção mecânica na articulação temporomandibular de ratos durante a artrite induzida por zymosan

As disfunções temporomandibulares (DTM) envolvem a articulação temporomandibular (ATM) estão frequentemente associadas à inflamação e hiperalgesia secundária, alodinia, dor referida e artrite. Este estudo teve como objetivo investigar o efeito do polissacarídeo sulfatado derivado de algas vermelha *Solieria filiformis* (FI e FII) no modelo de artrite induzida por zymosan (Zy) na articulação temporomandibular de ratos. FI e FII foram extraídas por digestão enzimática, seguido de cromatografia por troca iônica (DEAE-celulose). Foram utilizados ratos Wistar machos (200-220 g) (CEPA 80/10). Os animais (n = 6) foram tratados com FI e FII (0,03, 0,3 ou 3 mg / kg; SC) 30 min. Antes da indução de artrite. Os ratos foram anestesiados e receberam uma injeção intra-articular (i.art.) de zymosan (2 mg/40 mL) ou soro fisiológico (sham) na ATM esquerda. Hipernocicepção mecânica na ATM foi avaliada pela medição do limiar de intensidade de força necessária aplicado na região da ATM até que seja observado um reflexo de retirada do animal. Os valores basais foram anotados antes das administrações intraarticulares (i.art.) de zymosan. Após 6h, os ratos foram sacrificados sob anestesia. Os tecidos superficiais foram dissecados, a cavidade da ATM foi lavada para coletar o líquido sinovial (contagem de células total e mieloperoxidase (MPO) e do ensaio do tecido proveniente da ATM foram excisados para histologia).

O pré-tratamento com FI e FII em doses baixas inibiu ($p < 0,05$) a resposta nociceptiva de ratos em comparação com grupo do zimosan. A administração de zimosan resultou em um aumento significativo no número de leucócitos (14310 ± 3210) no fluido sinovial em relação ao grupo sham (75 ± 21). FI e FII (0,03, 0,3 ou 3 mg/kg) não reduziu ($p > 0,05$) o acúmulo de neutrófilos, como demonstrado pela atividade de MPO. Fluxo intenso ($p > 0,05$) de células inflamatórias foi observada na membrana sinovial e nos tecidos periarticulares, além da espessura na membrana sinovial nos grupos tratados com FI e FII. Outros estudos têm relatado que polissacarídeos sulfatados derivado de algas demonstrou efeitos antinociceptivo, mas não foi reduzida de forma significativa nos processos inflamatórios induzidos por carragenina em ratos ou dextrano. Assim, estes dados sugerem que esses polissacarídeos sulfatados podem ser uma ferramenta para estudar os mecanismos anti-nociceptivos.

Referência: Santos AO, Araújo IWF, Santos RS, Abreu SC, Val DR, Pereira KMA, Brito GAC, Cristino Filho G, Pinto VPT, Clemente-Napimoga JT, Bezerra MM, Chaves HV, Benevides NMB

(05-032). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

8. IFN- γ induz indoleamina (2,3)-dioxigenase (IDO) na medula espinal que contribui para a gênese da dor neuropática

A produção espinal de interferon- γ (IFN- γ) na medula espinal tem sido relacionada com a gênese da dor neuropática. Embora, a participação desta citocina na dor neuropática ainda não esteja totalmente descrita. Alguns dados mostram que IFN- γ aumenta a expressão e atividade da enzima indoleamina (2,3)-dioxigenase (IDO) em vários tecidos. A IDO catalisa a conversão da serotonina (5-HT) ou triptofano em metabólitos biologicamente ativos. Assim, essa enzima pode participar de um dos mecanismos responsáveis pela desregulação da via descendente inibitória, já que limita a síntese de serotonina. O ácido quinolínico, produzido pela vida da IDO, participa da gênese da dor neuropática através do aumento da atividade do receptor NMDA. O presente estudo avaliou se o aumento na expressão de IDO na medula espinal, durante a dor neuropática, é um mecanismo dependente de IFN- γ .

Os experimentos foram realizados em camundongos macho C57BL/6 (WT), deficientes para IFN- γ (IFN- γ -/-) e deficientes para IDO (IDO-/-). A dor neuropática foi induzida pelo modelo de *spared nerve injury* (SNI). O limiar mecânico foi avaliado por aplicação de filamentos de von Frey na pata posterior direita. IFN- γ foi administrado por via intratecal (i.t) em diferentes doses. Animais foram tratados com inibidor da IDO, D, L-1 metiltryptofano (D,L 1-met) por via i.t (15 μ g/site) ou por via oral (3mg/animal) ou com MK801 (antagonista do receptor NMDA - 10 nM). A expressão gênica de IDO e IFN- γ foram determinadas por RT-PCR. A expressão proteica de IDO foi realizada por *western blotting*, e a localização foi avaliada na medula espinal por imunofluorescência. Todos os ensaios foram realizados nos segmentos L3-L5 da medula espinal.

Primeiramente, foi mostrado que houve aumento na expressão de IFN- γ na medula espinal durante o curso da dor neuropática. Funcionalmente, animais IFN- γ -/- desenvolveram menos alodinia mecânica, quando comparados com animais WT, o que foi associado a uma redução na expressão de IDO1 (RNAm e proteína) na medula espinal após SNI. Corroborando, injeção intratecal de IFN- γ induz alodinia mecânica de forma dose e tempo dependente. O efeito nociceptivo desencadeado pelo IFN- γ foi associado com aumento na expressão de IDO1 (RNAm e proteína), mas não com marcadores de ativação de células da glia. Além disso, a nocicepção induzida por IFN- γ , foi reduzida após tratamento sistêmico e local com inibidor da IDO1. Finalmente, observou-se que a IDO1 é co-expressa nas mesmas células que expressam NeuN.

O presente estudo indica que a ativação neuro-imune, na medula espinal, através de um mecanismo dependente de IFN- γ , desempenha um papel crítico na gênese da dor neuropática. Além disso, o IFN- γ contribui para a dor neuropática através da indução da expressão de IDO1, que por sua vez aumenta a atividade do receptor NMDA.

Referência: Fonseca, M. D. M, Santana, D. A. R, Souza, G. R, Cunha, F. Q, Cunha, T. M (05-043). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

9. TNF- α participa da hipernocicepção e da inflamação induzida por cristais de urato em camundongos

A gota é uma doença com episódios agudos recorrentes de inflamação nas articulações e dor secundária devido ao depósito de cristais de urato monossódico (MSU) na cavidade articular. Os mecanismos precisos da inflamação gotosa permanecem pouco conhecidos e vários mediadores podem participar desta doença das articulações. Entre eles o TNF- α desempenha um importante papel na artrite gotosa. De fato, tem se observado que o tratamento com anti-TNF- α é eficaz em pacientes com gota. O presente trabalho realizado por pesquisadores

da UFMG observou que a produção de TNF- α estava aumentada após a administração intra-articular de MSU. Ainda, animais nocaute para a citocina e o receptor (TNF- α -/- e TNFR1/R2-/-) apresentaram reduzida migração de neutrófilos para cavidade articular, bem como nas concentrações de IL-1 β e CXCL1 no tecido periarticular e diminuição da hipernocicepção mecânica quando comparado aos animais controle. Além disso, o tratamento farmacológico com inibidores de TNF- α também reduziram os neutrófilos, a produção de IL-1 β e CXCL1 e a hipernocicepção articular. Assim, através da utilização de ferramentas genéticas e farmacológicas, o presente estudo contribuiu para o melhor entendimento do papel do TNF- α na fisiopatologia da gota. Este conhecimento pode ser útil para o desenvolvimento de nossas ferramentas terapêuticas, especialmente para o tratamento da gota refratária aos medicamentos convencionais.

Referência: Bastos LFS, Oliveira THC, Amaral FA, Dias ACF, Oliveira VLS, Tavares LD, Costa VV, Galvão I, Soriani FM, Sachs D, Ryffel B, Souza DG, Teixeira MM (05.014). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.

10. Investigação do papel dos receptores Toll-like 9 (TLR9) no desenvolvimento e manutenção da dor crônica inflamatória e neuropática

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico da dor, os mecanismos envolvidos na indução e manutenção do processo doloroso crônico são pouco compreendidos. Trabalhos anteriores demonstram um papel crucial dos receptores de reconhecimento padrão (PRR) na ativação das células gliais na medula espinal, contribuindo para indução e manutenção da dor neuropática. Entre os PRRs, os receptores TLR9 reconhecem e são ativados por dinucleotídeos CpG não-metilados (CpG-DNA), um PAMP presente em bactérias e vírus, bem como em DNA mitocondrial, um DAMP mitocondrial liberado durante processos de lesão celular. Entretanto, não existem evidências que TLR9 pode estar envolvido na gênese da dor crônica. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o papel de TLR9 na gênese da dor crônica inflamatória e neuropática, bem como os mecanismos envolvidos.

Inicialmente, foi demonstrado que a alodinia mecânica induzida por CFA foi reduzida em animais deficientes para TLR9 comparado com animais selvagens. Entretanto, camundongos deficientes para TLR9 apresentaram redução da alodinia no modelo de dor neuropática (SNI) na fase de indução, mas não na fase de manutenção. Com intuito de investigar os mecanismos envolvidos na ativação de TLR9 na gênese da dor crônica, camundongos selvagens tratados com ODN-CpG apresentaram diminuição do limiar nociceptivo mecânico comparado com o grupo controle (veículo). Além disso, a hipersensibilidade nociceptiva mecânica em camundongos selvagens não foi observada em animais TLR9-/-, MyD88-/-, IL1R-/-, IL-6-/- e TNFR1/2-/- . O pré-tratamento de animais selvagens com minociclina e fluorocitrato demonstrou pouco efeito em inibir a hipersensibilidade nociceptiva mecânica induzida por ODN-CpG. Não obstante, houve aumento da expressão gênica de IL-1 β , IL-6 e TNF- α na medula espinal após administração de ODN-CpG.

Finalmente, esses dados sugerem que a ativação espinal da via de sinalização TLR9/MyD88 esta envolvida na cascata de eventos que culmina em condições de dor crônica (inflamatória e neuropática). Além disso, a sinalização TLR9/MyD88 medeia a dor crônica através de mecanismos que dependem da subsequente produção de IL-1 β , IL-6 e TNF α . Além disso, esses mecanismos podem representar uma nova abordagem para o desenvolvimento de novas drogas analgésicas para o controle da dor crônica.

Referência: Ferreira DW, Fonseca MDM, Santa-Cecília FV, Cunha FQ, Cunha TM. (05-042). 46º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental - Fortaleza, 21 a 24 de Outubro de 2014.