

EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA ATIVAÇÃO SISTÊMICA, ESPINHAL E LOCAL DE RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS NO MODELO DE ARTRITE INDUZIDA PELO ZIMOSAN

Hélio Rocha Alves¹; Thais Oliveira Lucena²; Gabriel Shimizu Bassi³; David do Carmo Malvar⁴

1. Bolsista PIBIC, Discente do Curso de Farmácia, DCFis/IB/UFRRJ; 2. Discente do Curso de Farmácia, DCFis/IB/UFRRJ; 3. Bolsista FAPESP, Doutorado do Departamento de Farmacologia, FMRP/USP; 4. Professor do Departamento de Ciências Fisiológicas, IB/UFRRJ.

Palavras-chave: Artrite, inflamação, receptores adrenérgicos, neuroimune modulação e zimosan.

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que altera as membranas sinoviais de articulações que conduzem à destruição de osso e cartilagem (Lee e Weinblatt, 2001). Estudos indicam que o sistema nervoso simpático (SNS) pode modular a inflamação através da ativação de receptores β_2 -adrenérgico locais, incluindo RA (Capellino et al., 2010). Além disso, foi descrito recentemente que a ativação de receptores α_2 -adrenérgico espinal ativa uma via neuroimune anti-inflamatória, dependente da ativação de receptor M_2 -muscarínico espinal, inibição de receptor GABA-B espinal, liberação de catecolaminas pela medula da adrenal e ativação de receptores β_2 -adrenérgico locais, caracterizada pela inibição da migração leucocitária induzida por zimosan em modelo de bolha de ar (Yoon et al., 2006; 2007). No entanto, o potencial anti-inflamatório de receptores α -adrenérgicos locais ou espinais em modelos de AR ainda não foi avaliado. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração sistêmica, espinal ou local de agonistas de receptores α_1 - ou α_2 -adrenérgicos seletivos (fenilefrina e clonidina, respectivamente) no edema e na migração de leucócitos em modelo murino de artrite induzida por zimosan.

Metodologia

Camundongos Swiss machos (40-50g, n=6-10), foram tratados por via subcutânea (s.c.), intratecal (i.t.) ou intra-articular (i.a.) com solução salina (grupo controle), fenilefrina ou clonidina (0,01, 0,1, 1 mg/kg, s.c. ou 0,01, 0,1, 1 μ g, i.t. ou i.a.). Posteriormente, foi injetado zimosan (150 μ g, i.a.) 5 ou 30 min antes da administração dos fármacos por via i.t. ou s.c., respectivamente, ou co-administrado com os fármacos por via i.a.. O edema foi avaliado 6 h depois da injeção de zimosan, através da determinação do diâmetro transversal das articulações do joelho utilizando um paquímetro digital, sendo os valores expressos, em milímetros (mm), como a diferença (Δ) entre o diâmetro medido antes (basal) e o depois da injeção de zimosan. Em seguida, a migração de leucócitos (LK) do lavado articular foi determinada usando uma câmara de Neubauer (Conte et al., 2010). Esse estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da UFRRJ (CEUA/IB/UFRRJ protocolo número 009/14). Os dados foram analisados utilizando a análise de variância de uma via (One-way ANOVA), seguido do post-test *Tukey*. Valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos.

Resultados e Discussão

A administração por via s.c. e i.a. de fenilefrina aumentou em 38,3%, 125,8% e 155,3% (s.c.) e em 47,8%, 97,9% e 175,2% (i.a.) a migração de leucócitos induzida pelo zimosan para a cavidade articular quando comparado ao grupo controle ($1,74 \pm 0,18$ e $1,18 \pm 0,12$ LK $\times 10^4$, respectivamente). No entanto, não foi observada alterações no edema articular em comparação com o grupo tratado com salina ($0,80 \pm 0,19$ e $1,49 \pm 0,12$ mm, respectivamente). Além disso, a injeção i.t. de fenilefrina também não alterou o edema articular ou a migração de leucócitos induzidos pelo zimosan quando comparado com o grupo tratado com salina ($1,84 \pm 0,12$ mm e $1,57 \pm 0,20$ LK $\times 10^4$, respectivamente). Esses resultados indicam que a ativação local, mas

não espinal, de receptor α_1 -adrenérgico produz efeito pró-inflamatório no modelo de artrite induzida por zimosan.

Por outro lado, a administração *s.c.*, *i.a.* ou *i.t.* de clonidina reduziu em 39,9%, 51,5% e 58,4% (*s.c.*); 4,0%, 37,6% e 39,2% (*i.a.*) e 39,8%, 50,1% e 67,7% (*i.t.*) a migração de leucócitos induzida pelo zimosan quando comparado ao grupo tratado com salina ($1,59 \pm 0,12$; $1,24 \pm 0,05$ e $1,57 \pm 0,20$ LK $\times 10^4$, respectivamente). Adicionalmente, a administração *i.a.* ou *i.t.* de clonidina reduziu o edema induzido por zimosan em 24,4%, 48,3% e 33,3% (*i.a.*) e 10,4%, 34,4% e 33,8% (*i.t.*) quando comparado com o grupo controle ($1,10 \pm 0,07$ e $1,74 \pm 0,16$ mM, respectivamente). Finalmente, a injeção *s.c.* de clonidina não alterou o edema da articulação do joelho induzida por zimosan quando comparado com o grupo tratado com salina ($1,03 \pm 0,09$ mm). Esses resultados indicam que tanto a ativação local quanto espinal de receptor α_1 -adrenérgico produz efeito anti-inflamatório no modelo de artrite induzida por zimosan, sendo este efeito mais efetivo que o produzido pela ativação deste receptor na articulação do joelho.

Conclusões

Este conjunto de resultados sugerem que, além dos receptores β_2 -adrenérgico, a ativação de receptores α_2 -adrenérgicos locais também podem participar do efeito anti-inflamatório produzido pelo SNS (via ativação de neurônios pós-sinápticos simpáticos ou via ativação simpato-adrenal) durante a artrite. Contudo, nossos resultados também evidenciaram um potencial efeito pró-inflamatório dessas catecolaminas através da ativação de receptores α_1 -adrenérgicos locais, indicando que o efeito local final das catecolaminas é a resultante da ativação de receptores adrenérgicos anti-inflamatórios (α_2 e β_2) e pró-inflamatórios (α_1). Além disso, a ativação do receptor α_2 -adrenérgico espinal produziu efeito anti-inflamatório na artrite induzida por zimosan. Este resultado evidencia o potencial anti-inflamatório do receptor α_2 -adrenérgico espinal e indica o possível envolvimento da via neuroimune anti-inflamatória dependente dos receptores α_2 -adrenérgico/M₂-muscarínico/GABA-B espinal previamente descrita para a migração leucocitária induzida por zimosan em modelo de bolha de ar (Yoon et al., 2006; 2007).

Referências Bibliográficas

- Capellino S, Cosentino M, Wolff C, Schmidt M, Grifka J, Straub RH. Catecholamine-producing cells in the synovial tissue during arthritis: modulation of sympathetic neurotransmitters as new therapeutic target. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10):1853-60.
- Conte FP, Menezes-de-Lima O Jr, Verri WA Jr, Cunha FQ, Penido C, Henriques MG. Lipoxin A(4) attenuates zymosan-induced arthritis by modulating endothelin-1 and its effects. *Br J Pharmacol.* 2010; 161(4):911-24.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 358(9285):903-11.
- Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kwon YB, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity. *Neuropharmacology.* 2006; 51(4):829-37.
- Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Seo HS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. A spinal muscarinic M2 receptor-GABAergic disinhibition pathway that modulates peripheral inflammation in mice. *Neuropharmacology.* 2007 Oct;53(5):677-86.

