

The text below is a Ph.D. thesis abstract written in Brazilian Portuguese.

RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa e progressiva, caracterizada pela degradação da cartilagem que reveste as extremidades ósseas e inflamação da membrana sinovial, causando incapacidade física, inchaço articular e dor. Embora o alívio da dor severa seja o principal objetivo no tratamento desta doença, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dor na OA. Estudos demonstram a participação do ATP (adenosina 5'- trifosfato) em processos de hiperalgesia através da ativação dos receptores purinérgicos P2X3, P2X2/3 e P2X7. Portanto, os objetivos deste estudo foram: (1) investigar a participação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 na hiperalgesia articular em modelo de artrite na articulação do joelho de ratos machos e fêmeas em estro e se há diferenças sexuais no efeito induzido pelos antagonistas de receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7. (2) testar a hipótese de que a inflamação articular induzida pela carragenina aumenta a expressão do receptor P2X3 nos condrócitos da cartilagem articular da articulação do joelho de ratos. (3) verificar se o mecanismo pelo qual a ativação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 contribui para a hiperalgesia articular depende da liberação prévia de citocinas pró-inflamatórias e da migração de neutrófilos. (4) investigar se a ativação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 induz hiperalgesia na articulação do joelho de ratos dependente da liberação de mediadores inflamatórios. (5) testar a hipótese de que a ativação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 contribui para a hiperalgesia articular induzida pelos mediadores inflamatórios: bradicinina, citocinas pró-inflamatórias, PGE² e dopamina. Para os objetivos 1, 4 e 5, a hiperalgesia articular foi quantificada através do teste de Incapacitação Articular. Para o objetivo 2, foi utilizado o ensaio de imunofluorescência. Para os objetivos 3 e 4, foram utilizados os ensaios imuno-enzimáticos ELISA e MPO. Os resultados demonstram que a ativação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 pelo ATP endógeno é essencial para o desenvolvimento da hiperalgesia articular induzida pela carragenina na articulação do joelho de ratos machos e fêmeas em estro, que são mais sensíveis do que os machos aos efeitos antihiperalgésicos e anti-inflamatórios induzidos pelo antagonista de receptor P2X7. Durante a inflamação articular induzida pela carragenina ocorre um aumento na expressão dos receptores P2X3 nos condrócitos da cartilagem articular. O papel dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 na hiperalgesia articular é mediado pela sensibilização indireta dos nociceptores aferentes primários, dependente da liberação prévia de citocinas pró-inflamatórias e da migração de neutrófilos. Além disso, a ativação dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 induz hiperalgesia articular dependente da liberação de bradicinina, aminas simpatomiméticas,

prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Finalmente, a hiperalgesia articular induzida pelos mediadores inflamatórios bradicinina, PGE2 e dopamina depende da ativação de receptores P2X3 e P2X2/3, enquanto que a ativação de receptor P2X7 contribui para a hiperalgesia articular induzida pela bradicinina e dopamina. Concluindo, os resultados apresentados sugerem que os receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7 são alvos farmacológicos interessantes para o tratamento das doenças inflamatórias articulares como a osteoartrite. Particularmente em relação ao receptor P2X7, antagonistas seletivos podem ser usados para reduzir a dor e inflamação no joelho, especialmente em mulheres.