

# ANAIIS

## EICTI 2017

6° Encontro de  
Iniciação Científica

2° Encontro de Iniciação  
ao Desenvolvimento  
Tecnológico e Inovação

4 a 6 de outubro de 2017

Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA)  
Av. Tarquínio Joslin dos Santos, nº 1000  
Foz do Iguaçu, Paraná – Brasil



Realização:



Apoio:



# **REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS EFEITOS ANALGÉSICOS PRÉ-CLÍNICOS DE FÁRMACOS ADENOSINÉRGICO**

**MATUCK, Pedro Camargo Abboud**

Estudante do Curso de Medicina, voluntário (IC) - ILACVN – UNILA.  
E-mail: pca.matuck.2016@aluno.unila.edu.br

**NASCIMENTO, Francisney Pinto do**

Docente/ pesquisador do curso de Medicina e  
Coordenador do Mestrado em Biociências – ILACVN – UNILA.  
E-mail: francisney.nascimento@unila.edu.br

## **1 INTRODUÇÃO**

A adenosina é um nucleosídeo endógeno, metabólito do ATP (adenosina trifosfato), que apresenta dezenas de efeitos fisiológicos tanto no sistema nervoso central e periférico, podendo interferir nos níveis de inflamação e dor (Sawynok 1998; Sawynok 2007; Guieu et al., 1996; Nascimento et al., 2010).

Seguramente, os receptores de adenosina podem ser importantes alvos terapêuticos para serem utilizados clinicamente para tratamento tanto da dor crônica ou aguda (Burnstock, 2007; Bilkei-Gorzo et al., 2008; Borea et al., 2009). Entretanto, quando avaliamos os estudos que utilizam agonistas ou antagonistas dos receptores A2A, A2B e A3, torna-se impossível chegar a uma conclusão devido à tamanha discrepância apresentada pelos dados encontrados (Bastia et al., 2002; Borea et al., 2009; Bura et al., 2008; Hussey et al., 2007; Nascimento et al., 2010; Choca et al., 1988; Feoktistov et al., 2011). Nesse contexto, realizamos uma revisão sistemática analisando os efeitos analgésicos de agonistas e antagonistas dos receptores de adenosina em modelos animais de dor, a fim de escrever e publicar um artigo científico sobre o estado da arte do tema, enfatizando sua aplicabilidade clínica.

## **2 METODOLOGIA**

A metodologia utilizada neste estudo de revisão sistemática seguiu roteiros padronizados internacionalmente. Todo o processo de busca e análise de dados foi realizado por dois pesquisadores, orientador e orientando, que buscaram um consenso sobre quais artigos poderiam ser utilizados no projeto, tendo como crivo

sempre a relevância científica e atualidade (estado da arte sobre o tema) do mesmo, com ênfase em estudos pré-clínicos. Ou seja, o presente trabalho configura-se como um estudo secundário, isto é, uma avaliação de dados primários que deram origem a um estudo de revisão.

Primeiramente, realizamos buscas nas bases de dados Pubmed, Medline, Cochrane e Scielo de todos os artigos científicos publicados em revistas indexadas citando i) estudos pré-clínicos, ii) envolvendo os receptores A1, A2A, A2B e A3 de adenosina e iii) modelos animais de dor. Os artigos coletados foram hierarquizados e interpretados, sendo a *posteriori* analisados rigorosamente, considerando-se índices para aproveitamento quanto à metodologia utilizada, número de amostras, desenho experimental, testes estatísticos e resultados obtidos.

### **3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Os receptores A1 e A3 são acoplados à proteína G inibitória enquanto que os receptores A2A e A2B são acoplados à proteína G estimulatória (Fredholm et al., 2006; Jacobson e Gao, 2006; Nascimento et al., 2014). A distribuição desses receptores é bastante ampla e praticamente todos os receptores estão localizados na maioria dos tecidos de mamíferos (Dixon et al., 1996). Portanto, a adenosina é capaz de exercer inúmeras ações em níveis endógenos ou quando administrada de maneira exógena (Sawynok 1998; Sawynok, 2007; Sawynok 2015).

Dentre os diversos processos fisiopatológicos que a adenosina pode interferir, como já mencionado, os processos dolorosos são um dos principais alvos de estudos envolvendo o sistema adenosinérgico (Sawynok, 2015; Nascimento et al., 2012; 2014). Centenas de estudos pré-clínicos têm avaliado o efeito da adenosina, da inosina (primeiro metabólito da adenosina) e de agonistas e antagonistas de adenosina sobre modelos animais de dor (Sawynok, 2007; 2015; Nascimento et al., 2010; 2014; Macedo-Júnior 2013; Abo-Salem et al., 2004; Bastia et al., 2002). Seguramente, os receptores de adenosina podem ser importantes alvos terapêuticos para serem utilizados clinicamente para tratamento tanto da dor crônica como da dor aguda (Burnstock, 2007; Bilkei-Gorzo et al., 2008; Borea et al., 2009).

Técnicas de biologia molecular comprovam que os receptores de adenosina são altamente distribuídos em nociceptores, neurônios especializados na percepção da dor (Dixon, 1996). Portanto, a ativação e/ou bloqueio dos receptores de adenosina presentes nos nociceptores modulam ou alteram a resposta dolorosa. É

exatamente a modulação da resposta dolorosa ocasionada por fármacos que atuam sobre os receptores de adenosina um dos temas mais controversos dentro do sistema adenosinérgico (Nascimento et al., 2012).

Muitos estudos mostram que agonistas dos receptores A1 de adenosina causam analgesia em modelos animais de dor (Bastia et al., 2002; Carruthers et al., 2001; Curros-Criado et al., 2005), embora alguns mostram que estes agonistas podem favorecer a percepção da dor (Sawynok et al., 1998; 2015). Entretanto, quando avaliávamos os estudos que utilizam agonistas ou antagonistas dos receptores A2A, A2B e A3, tornava-se muito difícil chegar a uma conclusão devido à tamanha discrepância apresentada pelos dados encontrados (Bastia et al., 2002; Borea et al., 2009; Bura et al., 2008; Hussey et al., 2007; Nascimento et al., 2010; Choca et al., 1988; Feoktistov et al., 2011).

#### **4 RESULTADOS**

Os resultados da realização deste projeto foi a confecção e publicação em forma de artigo de revisão sistemática em periódico internacional indexado, em língua inglesa, para alcançar um maior público possível, dos achados aqui assinalados, e que servirá de literatura de orientação para estudos pré-clínicos e clínicos de dor que envolvam fármacos que atuem sobre os receptores de adenosina. Além disso, esse projeto proporcionou ao estudante de graduação pesquisador do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza o contato e o aprendizado com o método científico e a pesquisa científica. Pontualmente sobre os resultados inerentes ao conteúdo do projeto, conseguiu-se responder à principal pergunta da pesquisa, sem a pretensão de esgotar o tema: qual o papel dos receptores de adenosina A1, A2A, A2B e em especial, o A3 (estado da arte do assunto), estimular a dor ou a analgesia. Conforme alguns achados científicos procuramos comprovar que o receptor de adenosina A3 está muito mais ligado ao alívio da dor, do que o contrário.

#### **5 CONCLUSÕES**

Os receptores de adenosina, em especial o receptor A3, de acordo com os artigos científicos elencados nessa revisão sistemática, parecem estar muito mais ligados a efeitos analgésicos que algícos. Os receptores de adenosina A3 desempenham um papel fundamental no mecanismo da inflamação, e a ativação

dos subtipos A2A e A3AR, especificamente foram frequentemente associados a uma redução do estado inflamatório.

Assim, podemos concluir que os receptores de adenosina A2 e A3 também podem ser alvos terapêuticos em novos fármacos, com o objetivo de limitar as respostas inflamatórias, que intensificam a dor crônica. No entanto, não podemos restringir nossa investigação sobre tema tão complexo, pois os receptores de adenosina também pode apresentar efeito álgico, conforme artigo brasileiro publicado recentemente. No Journal of Immunology, de Junho de 2017, pesquisadores do Laboratório de Inflamação e Dor, do Departamento de Farmacologia da Escola de Medicina da USP de Ribeirão Preto, demonstraram a relação entre a leshimaniose visceral e o aumento da resposta inflamatória via receptores de adenosina A2A, o que gera a intensificação do processo infeccioso.

Além disso, outras evidências que destacamos em nossa revisão sistemática foi a possível aplicabilidade farmacológica dos receptores de adenosina para tratamentos cardíacos com menos efeitos colaterais, tratamento de câncer de ossos, em especial quando oriundo de metástase mamária, tratamento de diabetes e síndromes metabólicas, tratamento de doenças reumáticas como a espondilite anquilosante, a artrite psoriática e a artrite reumatóide, dentre outras.

## **6 PRINCIPAIS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- BOREA, P. A. et al. A3 adenosine receptor: pharmacology and role in disease. *Handb Exp Pharmacol*, n.193, p.297-327. 2009.
- CARRUTHERS, A. M. et al. Adenosine A(1) receptor-mediated inhibition of protein kinase A-induced calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal neurons. *Mol Pharmacol*, v.59, n.6, Jun, p.1533-41. 2001.
- CHOCA, J. I., R. D. GREEN, et al. Adenosine A1 and A2 receptors of the substantia gelatinosa are located predominantly on intrinsic neurons: an autoradiography study. *J Pharmacol Exp Ther*, v.247, n.2, Nov, p.757-64. 1988.
- FEOKTISTOV, I. e I. BIAGGIONI. Role of adenosine A(2B) receptors in inflammation. *Adv Pharmacol*, v.61, p.115-44. 2011.
- NASCIMENTO, F.P., MACEDO-JÚNIOR, S.J., PAMPLONA, F.A., CALIXTO, J.B., SAWYNOK, J., SANTOS, A.R. Adenosine A1 Receptor-Dependent Antinociception Induced by Inosine in Mice: Pharmacological, Genetic and Biochemical Aspects. *Molecular Neurobiology*, v. 1, p. 1-12, 2014.