



# Avaliação dos mecanismos indiretos envolvidos na nocicepção induzida pela ativação dos receptores P2X7 na ATM de ratos



Hortência **XAVIER**<sup>1</sup>, Maria Cláudia Gonçalves **OLIVEIRA**<sup>1,2</sup>, Cristina Gomes de **MACEDO**<sup>1</sup>, Juliana Maia **TEIXEIRA**<sup>3</sup>, Cláudia Herrera **TAMBELI**<sup>3</sup>, Juliana Trindade **CLEMENTE-NAPIMOGA**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Dor Orofacial, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Brasil, <sup>2</sup>Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Brasil, <sup>3</sup>Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Brasil.

## Introdução

As disfunções temporomandibulares (DTMs) consistem em um grupo de condições variáveis que se caracterizam principalmente pela dor (Cairns, 2010). Podendo esta dor ser resultado de um processo inflamatório. Os receptores P2X pertencem a família de receptores ionotrópicos que são ativados por ATP extracelular. Estudos prévios sugerem que a ativação desses receptores está relacionada com a excitação das fibras aferentes primárias na ATM induzindo nocicepção (Oliveira et al., 2005). Foi demonstrado também a expressão dos receptores P2X7 no gânglio trigeminal e que a ativação desses receptores na ATM induzem hiperalgisia inflamatória (Teixeira et al., 2010a).

## Objetivo

Avaliar a ativação dos receptores P2X7 e sua relação com o mecanismo de dor na Articulação Temporomandibular (ATM).

## Métodos

- **Animais:** Ratos Wistar ( $\pm 150g$ ,  $n=4-6$ /grupo) provenientes do CEMIB.
- **Drogas:** BzATP-agonista dos receptores P2X7, QX-314, A-438079-antagonista seletivo do P2X7, Indometacina, ICI 118.551-antagonista dos receptores  $\beta_2$ , Atenolol-antagonista dos receptores  $\beta_1$  e NaCl 0,9%-veículo.
- **Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (2457-1/2011).**

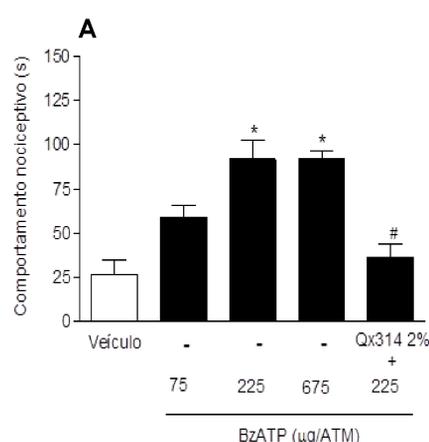
### ➤ Teste comportamental para a avaliação das respostas nociceptivas.

- Os animais foram brevemente anestesiados por inalação de Isoflurano.
  - Para a administração das drogas na região da ATM foi utilizada uma agulha calibre 30 conectada a uma cânula de polietileno e uma seringa Hamilton de 50  $\mu g$ .
- O ato de coçar a região da ATM com as patas e o ato de levantar reflexamente a cabeça foram usados para avaliar o comportamento nociceptivo.

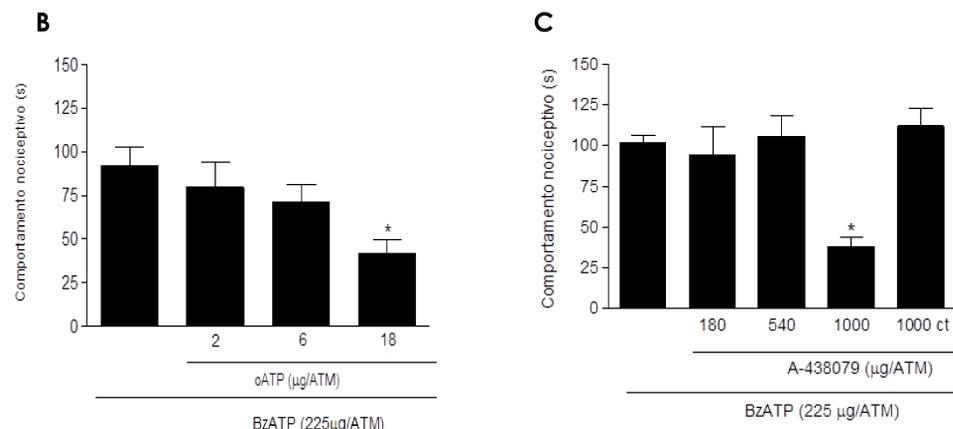


## Resultados

Fig.1- Ativação dos receptores P2X7 na ATM

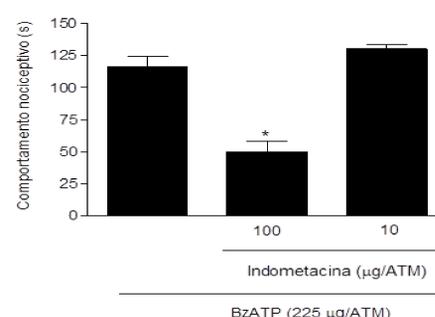


(A) A injeção na ATM do agonista do receptor P2X7 (BzATP – 225 e 675, mas não 75 $\mu g$ ) induziu um comportamento nociceptivo significativamente maior do que com veículo (0,9% NaCl). A coadministração de 2% lidocaine N-ethyl bromide quaternary salt (QX-314) bloqueou o comportamento nociceptivo induzido por BzATP. O símbolo (\*) indica uma resposta comportamental significativamente maior do que induzida por veículo. O símbolo (#) indica diferença estatística do que a induzida por BzATP 225  $\mu g$  ( $p<0,05$ , teste T).



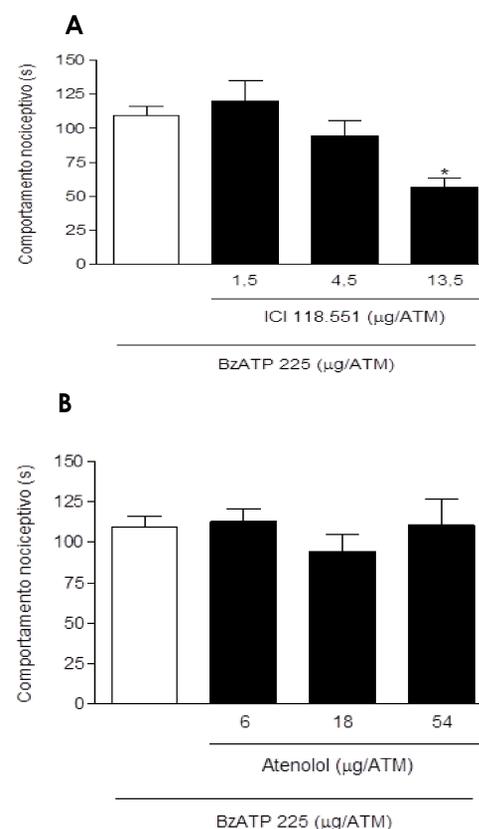
O comportamento nociceptivo induzido pela injeção intra-articular de BzATP (225 $\mu g$ /ATM) foi inibido significativamente pela aplicação do antagonista não seletivo do receptor P2X (OATP, 18  $\mu g$ /ATM, mas não 2 ou 6  $\mu g$ ) e com o antagonista seletivo de P2X7 (A-438079, 1000 $\mu g$ /ATM). O símbolo (\*) indica uma resposta comportamental significativamente maior do que a induzida por outros grupos ( $p<0,05$  – ANOVA, teste de Tukey).

Fig. 2- Efeito da Indometacina na resposta nociceptiva induzida pela BzATP



O pré-tratamento com a injeção intra-articular de Indometacina, um inibidor não seletivo da ciclooxigenase (COX) 1 e 2 (100 $\mu g$ /ATM, mas não 10  $\mu g$ ), inibiu significativamente a resposta nociceptiva induzida pelo BzATP. O símbolo (\*) indica uma resposta comportamental significativamente maior que aquela induzida por outros grupos ( $p<0,05$  – ANOVA, teste de Tukey).

Fig. 3-Efeito do  $\beta_1$  e  $\beta_2$  antagonistas em resposta nociceptiva induzida pela BzATP



A injeção do antagonista do receptor  $\beta_2$  (ICI 118.551; 13,5 $\mu g$ /ATM, mas não 1,5 ou 4,5  $\mu g$ ) inibiu significativamente a resposta nociceptiva induzida pelo BzATP. O símbolo (\*) indica uma resposta comportamental significativamente maior do que a induzida por outros grupos ( $p<0,05$  – ANOVA, teste de Tukey).

A injeção na ATM do antagonista do receptor  $\beta_1$  Atenolol (6, 18 ou 54 $\mu g$ /ATM) não afetou a resposta comportamental induzida pelo BzATP ( $p > 0,05$ , ANOVA, teste de Tukey).

## Conclusão

O desenvolvimento deste estudo demonstrou que a ativação de receptores P2X7 na ATM de ratos induz nocicepção através da ativação indireta de fibras aferentes primárias nociceptivas; mediada pela liberação local de prostaglandinas e aminas simpatomiméticas, com ativação dos adrenoreceptores  $\beta_2$ .