



Efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos de toxinas da aranha *Phoneutria nigriventer* no modelo de cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida em camundongos

Nathalia Denise de Moura Sperotto^{1,3}, Fernanda Bueno Morrone^{1,2,3}

¹Faculdade de Farmácia, ²Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, ³Laboratório de Farmacologia Aplicada, PUCRS, Porto Alegre, Brasil.

Resumo

Introdução: A cistite hemorrágica (CH) é um processo inflamatório que consiste em sangramento agudo difuso na mucosa da bexiga, juntamente com um processo doloroso. Entre as causas, incluem-se fármacos quimioterápicos, tais como a ciclofosfamida (CPA). Desta forma, o estudo teve como objetivo investigar os efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos das frações purificadas, Tx3-3 e Tx3-6, do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* no modelo de CH induzida por CPA em camundongos. **Metodologia:** A CH foi induzida em camundongos suíços machos (n = 6; 25-30 g), por uma única administração de CPA (300 mg/kg, i.p.). Imediatamente após, os camundongos foram alojados em caixas individuais de plástico para observação do comportamento nociceptivo durante 4 h, a cada 30 min, durante 2 min, onde se avaliou o comportamento de dor visceral, o qual foi classificado de acordo com a escala descrita por Martins *et al.*, 2012. Os animais foram eutanasiados 6 h após a administração de CPA, e foi realizada avaliação macroscópica das bexigas para determinar a presença de edema e hemorragia. O peso úmido da bexiga, também, foi registrado nesse mesmo tempo. O tratamento com o composto de referência, Mesna (60 mg/kg, i.p.), foi administrado 30 min antes e 4 h após a aplicação da CPA. Além disso, os animais foram tratados com as toxinas Tx3-3 (10, 30 e 50 pmol/sítio) e Tx3-6 (50, 100 e 200 pmol/sítio), por via intratecal (i.t.), nos tempos de 1, 2 e 3 horas após a aplicação de CPA. Foram avaliadas, na bexiga, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α) pelo método de ELISA, e migração de neutrófilos através da enzima mieloperoxidase (MPO). A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA de uma via, seguido pelo teste de Newman-Keuls. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (12/00292,

CEUA, PUCRS). **Resultados:** A administração i.t. da Tx3-3 (10, 30 e 50 pmol/sítio) e Tx3-6 (50, 100 e 200 pmol/sítio) produziu, notavelmente, uma significativa inibição do comportamento nociceptivo evocada por CPA em todos os grupos tratados. Além disso, interessantemente, ambas as toxinas apresentaram efeitos anti-inflamatórios, na dose de 50 pmol/sítio, 2 horas após a aplicação de CPA. **Discussão:** Os resultados mostraram que o tratamento com as frações Tx3-3 e Tx3-6, que agem bloqueando os canais de cálcio voltagem-dependentes tipo P/Q e N, respectivamente, podem representar uma valiosa estratégia para controlar as alterações patogênicas da CH.

Referências Bibliográficas

1. Martins JP, Silva RB, Coutinho-Silva R, Takiya CM, Battastini AM, et al. (2012) The role of P2X7 purinergic receptors in inflammatory and nociceptive changes accompanying cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice. *Br J Pharmacol* 165: 183-196.