



Efeito do antagonista seletivo e não-peptídico do receptor para o peptídeo liberador de gastrina, PD176252, em modelos de prurido agudo e crônico em camundongos

Giuliano Machado Danesi^{1,2}, Paula Juliana Seadi Pereira^{2,3}, Maria Martha Campos^{2,4}

¹Faculdade de Medicina, ²Instituto Toxicologia e Farmacologia, ³Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, ⁴Faculdade de Odontologia-PUCRS

Resumo

Introdução: O prurido é definido como uma sensação cutânea desagradável que leva ao desejo ou ao reflexo de coçar, exercendo função auto-protetora. Quando crônico, é uma situação patológica que acompanha diversas doenças de pele e sistêmicas. Além disso, é um efeito adverso frequente de medicamentos, como opióides e anti-maláricos. Na maioria dos casos, o prurido é refratário ao tratamento com anti-histamínicos. Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do prurido. Em 2007, Chen et al. demonstraram que o receptor do peptídeo liberador de gastrina (GRP-R) está expresso na medula espinhal de camundongos, atuando como um receptor específico para a transmissão de prurido, sem alterar a sensação dolorosa. Dessa maneira, o GRP-R torna-se um novo alvo para o tratamento de prurido. Este estudo avaliou os efeitos do antagonista não-peptídico do GRP-R, o PD176252, em diferentes doses em modelos de prurido agudo e crônico em camundongos. **Métodos:** Foram utilizados camundongos machos *Swiss* (25 a 30g, N=6-8). Os experimentos foram aprovados pela Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA-PUCRS; 12/00293). Os animais foram tratados com o PD176252, 30 min antes da indução pruritogênica. Animais controle foram tratados com solução salina. Os modelos agudos foram induzidos com injeção intradérmica (i.d., 50 µL) das seguintes substâncias na região dorsal do pescoço: composto 48/80 (10 µg), tripsina (200 µg), cloroquina (200 µg), H₂O₂ (0,3%). O modelo da pele seca foi utilizado como modelo crônico de prurido (aplicação tópica de solução de dietiléter e acetona 1:1 na região dorsal do pescoço, 2x/dia, 5 dias consecutivos). O tempo de observação e quantificação do comportamento de coçar foi de 30-40 mim. **Resultados:** A administração sistêmica de PD176252 produziu uma diminuição dose-

dependente no comportamento de coçar induzido por CP 48/80 (0,5; 1; 5 mg/kg. Redução: 55,7±6,4%; 64,7±14,4%; 69±3,5 %), cloroquina (0,5; 1; 5 mg/kg. Redução: 19,8±18,3%; 61,5±5,8%; 83,1±3,7%), tripsina (5 mg/kg. Redução: 78±8%), H₂O₂ (0,5; 1; 5 mg/kg. Redução: 69,8±4%; 68,5±8,6%; 86,2±4,6%) o pele seca (5 mg/kg. Redução: 64±9%).

Conclusão: O PD176252 foi capaz de inibir de maneira dose-dependente as formas aguda e crônica de prurido. Esta é a primeira evidência mostrando que a administração sistêmica desse antagonista é capaz de exercer efeitos anti-pruritogênicos, indicando que o mesmo pode representar uma alternativa promissora no tratamento do prurido.