



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
DOUTORADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

PEDRO HENRIQUE DE SOUZA FERREIRA BRINGEL

**LECTINA DE *Hypnea cervicornis* INIBE HIPERNOCICEPÇÃO E INFILTRADO
LEUCOCITÁRIO NO MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR ZIMOSAN EM
RATOS: ENVOLVIMENTO DE ÓXIDO NÍTRICO E CITOCINAS**

FORTALEZA - CEARÁ

2020

PEDRO HENRIQUE DE SOUZA FERREIRA BRINGEL

**LECTINA DE *Hypnea cervicornis* INIBE HIPERNOCICEPÇÃO E INFILTRADO
LEUCOCITÁRIO NO MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR ZIMOSAN EM
RATOS: ENVOLVIMENTO DE ÓXIDO NÍTRICO E CITOCINAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de concentração: Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Maria Sampaio Assereuy

Co-orientador: Prof. Dr. Rondinelle Ribeiro Castro

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria Sampaio Assereuy (Orientadora)
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr^ª. Alana de Freitas Pires
Centro Universitário Estácio do Ceará

Prof^ª. Dr^ª. Maria Gleiciane de Queiroz Martins
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota
Universidade Federal do Ceará

Prof^ª. Dr. Carlos Eduardo da Silva Monteiro
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr^ª. Cláudia Ferreira Santos
Universidade Estadual do Ceará

Prof^ª. Dr^ª. Mayara Torquato Lima da Silva
Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual do Ceará, pela oportunidade de graduação e pós-graduação;
À minha orientadora, Profa. Ana Maria Sampaio Assreuy, por todo o suporte dado ao longo desse doutorado. Também agradeço por todo o apoio e dedicação;

A meu co-orientador, Prof. Rondinelle Ribeiro Castro, pelo apoio incansável durante toda essa jornada. Pela paciência, ajuda e compreensão ao longo desses anos;

À professora Maria Gonçalves Pereira, por ter sido minha primeira orientadora dentro da Ciência e por tudo que ela vem adicionando ao laboratório;

Aos professores Kyria Santiago Nascimento e Benildo Sousa Cavada, pela disponibilidade do material para a realização dos experimentos;

À todos os que fizeram parte do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Inflamação ao longo de todo o meu doutorado, pelo suporte científico e amizade.

Às secretárias Ecila Magalhães e Lindalva Cardoso pela boa vontade em servir os alunos;

Ao Cleidson e Aquino, pelo cuidado com os animais.

Aos funcionários do Instituto Superior de Ciências Biomédicas;

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela concessão da bolsa de estudo durante o doutorado;

A todos, minha eterna gratidão!

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória articular, crônica e autoimune, que acomete 0,5-1% da população e gera prejuízos econômicos e sociais aos indivíduos acometidos. Caracteriza-se por típica sinovite persistente, hiperplasia sinovial, infiltrado linfomononuclear, neoformação vascular e dor. Na artrite experimental induzida por zymosan em ratos observa-se intenso infiltrado neutrofílico, hipernocicepção e aumento de permeabilidade vascular e de interleucinas (IL-1 β , IL-10, TNF- α) e óxido nítrico (NO). A literatura demonstra que a lectina isolada da alga vermelha *Hypnea cervicornis* (HCA) apresenta atividades antiinflamatória e anti-hipernociceptiva em roedores envolvendo o domínio lectínico e óxido nítrico. Objetiva-se neste trabalho investigar os mecanismos envolvidos no efeito inibitório da lectina de *Hypnea cervicornis* (HCA) sobre parâmetros inflamatórios presentes no modelo de artrite induzida por zymosan na articulação tíbio-tarsal de ratos. Os animais artríticos receberam morfina (4 mg/kg - intraperitoneal), indometacina (5 mg/kg - intraperitoneal) ou lidocaína a 2% (100 μ l-subcutâneo). HCA (0,1-3 mg/kg) foi administrado por via endovenosa 30 min antes, 2 h após ou 5,5 h após o zymosan. 1H- [1,2,4] oxadiazolo [4,3-a] -quinoxalin-1-ona (ODQ - 4 μ g - intra-articular) foi administrado 30 minutos antes da HCA. A hipernocicepção foi mensurada a cada hora até 6 h, período em que os animais foram sacrificados para avaliação dos leucócitos do fluido intra-articular e expressão gênica de TNF- α , IL-1, IL-10 e iNOS nos tecidos articulares, utilizando técnicas de PCR. A hipernocicepção foi responsiva à morfina e indometacina, e seu limiar não foi alterado pela lidocaína. O pós-tratamento da HCA reduziu a hipernocicepção e o influxo de leucócitos. Este efeito antinociceptivo foi abolido por ODQ ou glibenclamida. O HCA também reduziu a expressão gênica de iNOS e TNF- α no pós tratamento 2 h após a indução da artrite. O pós-tratamento com HCA (3 mg / kg) 5,5 h após a indução da artrite reduziu a hipernocicepção ($37,36 \pm 9,7$ g vs. zimosan $20,87 \pm 4,5$ g), influxo de leucócitos (8.868 ± 1.568 vs. zimosan: 56.030 ± 6.240 leucócitos / mm³) (por zimosan e fMLP) e estágios de inflamação (rolamento e adesão). Este efeito envolve NO e IL-1. A incubação de macrófagos com HCA por 1 h após a estimulação com zymosan aumentou o limiar nociceptivo em duas vezes (45 ± 5 g) e inibiu a migração de leucócitos em 39% (2887 ± 12 células) e o edema em 49% ($3,8 \pm 0,6$ mm). Em conclusão, a HCA apresenta importante papel imunomodulador no processo de inflamação articular induzido por zymosan.

Palavras-Chave: Inflamação. Artrite. Zymosan. Lectina. *Hypnea cervicornis*.