

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ADRIANA MARTINS GODIN

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTIEDEMATOGÊNICA
DA NICOTINAMIDA, DO ÁCIDO NICOTÍNICO E DOS SEUS ISÔMEROS EM
DIFERENTES MODELOS EXPERIMENTAIS**

Belo Horizonte

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ADRIANA MARTINS GODIN

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTIEDEMATOGÊNICA
DA NICOTINAMIDA, DO ÁCIDO NICOTÍNICO E DOS SEUS ISÔMEROS EM
DIFERENTES MODELOS EXPERIMENTAIS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obter o grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Márcio M. Coelho.

Belo Horizonte

2010

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dedicamos o grau de mestre

Aos meus pais, Ismar Godin e Zélia Martins Godin, e às minhas irmãs Juliana M. Godin e Mariana M. Godin pelo grande apoio e confiança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de ter realizado a graduação e a pós-graduação na Universidade Federal de Minas Gerais.

Aos meus pais, Ismar Godin e Zélia Martins Godin e à minha irmã Juliana M. Godin que, mesmo tão distantes, sempre se fizeram presentes em todos os momentos com apoio incondicional, incentivo e grande torcida.

À minha irmã Mariana M. Godin, pelo companherismo, ideias, torcida e grande ajuda nos experimentos aos finais de semana.

Ao Prof. Márcio de Matos Coelho, grande professor, orientador, psicólogo e amigo. A simplicidade, sabedoria, visão, crítica e a postura profissional sempre impecável tiveram um valor estatisticamente significativo na minha formação acadêmica.

À Maria Adelaide Fernandes e ao José Batista Viturino, pelo profissionalismo, cooperação, atenção e grande amizade.

De maneira especial, ao amigo do laboratório Wallace C. Ferreira, pelas suas ideias fantásticas, frases únicas, inteligência, alegria, empolgação, auxílio e amizade que inspiraram a realização desse projeto.

Aos outros amigos do laboratório Elias Jr. N. Borges, Leonardo M. Albuquerque João G. T. Seniuk, Leandro S. Bastos, Raphael G. Ferreira, Rafael P. Vieira e Francinely C. Oliveira, pelo companherismo, amizade e auxílio nos protocolos experimentais. Ao Leonardo T. S. Rocha pela sua generosidade, paciência, discussões, ajuda na realização dos experimentos, execução das formatações dos computadores e pela doação do roteador ao laboratório de farmacologia.

À amiga Andrea E. D. Vieira, sempre presente no laboratório de farmacologia, pela grande amizade, apoio e ideias.

Às minhas amigas Viviane C. P. Souza, Michele C. Villaça e Michelle A. Rezende pela amizade, incentivo e apoio à realização do mestrado.

Aos demais, que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

“Eventos, meu caro rapaz, eventos.”
Harold Macmillan

RESUMO

A nicotinamida e o ácido nicotínico, representantes da vitamina B₃, foram identificados como os precursores de NAD⁺ e NADP⁺, coenzimas que participam do metabolismo celular. Além da função nutricional, estes compostos apresentam diferentes atividades farmacológicas. Como foram demonstradas atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de outras vitaminas do complexo B (tiamina, riboflavina, piridoxina e cianocobalamina), foram investigados os efeitos induzidos pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico em modelos de nocicepção e inflamação. Além disso, foram investigados os efeitos induzidos pelos isômeros de posição da nicotinamida, a picolinamida e a isonicotinamida, e pelos isômeros de posição do ácido nicotínico, o ácido picolínico e o ácido isonicotínico, sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído e edema de pata induzido por carragenina. Os resultados obtidos nos modelos experimentais de dor foram validados por meio da avaliação da atividade motora dos animais na haste girante (14 rpm, 120 s). A nicotinamida (1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inibiu a primeira e a segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído (1%, 20 µl, *s.c.*) em camundongos. A isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) e a picolinamida (125 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inibiram apenas a segunda fase da resposta nociceptiva. A nicotinamida (1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h), a isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) e a picolinamida (125 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) inibiram o edema de pata induzido por carragenina (600 µg, 30 µl, *i.pl.*) em camundongos. A maior dose (1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) de nicotinamida inibiu o edema de pata e a menor dose (500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) inibiu a alodínia mecânica induzidos por carragenina (500 µg, 50 µl, *i.pl.*) em ratos. Na avaliação da resposta nociceptiva induzida por duas intensidades de estímulo térmico (50° ou 54°C), a nicotinamida (1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inibiu a resposta nociceptiva induzida apenas pelo estímulo térmico de menor intensidade. O ácido nicotínico (250, 500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) e o ácido picolínico (125 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inibiram a primeira e a segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos. O ácido isonicotínico não inibiu a resposta nociceptiva. O ácido nicotínico (500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) inibiu o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. O ácido picolínico e o ácido isonicotínico não inibiram o edema. O ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) também inibiu o edema e a alodínia mecânica induzidos por carragenina em ratos. Concluindo, os resultados demonstraram os efeitos antinociceptivo e anti-inflamatório induzidos pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico. Além disso, foram demonstradas, pela primeira vez, nos modelos experimentais de dor e inflamação, as diferentes respostas obtidas pelos isômeros de posição da nicotinamida e do ácido nicotínico. A caracterização dessas novas funções para a vitamina B₃ é importante antes da realização de estudos clínicos que avaliem o seu uso em condições patológicas que não estão associadas a sua deficiência.

PALAVRAS-CHAVE: nicotinamida, picolinamida, isonicotinamida, ácido nicotínico, ácido picolínico, ácido isonicotínico, inflamação, dor, nocicepção e edema.

ABSTRACT

Nicotinamide and nicotinic acid are the two forms of vitamin B₃. In addition to being a nutrient, they have also been used in the management of some pathological conditions, including hiperlipoproteinemias. It has been demonstrated that other compounds of the vitamin B complex (thiamine, riboflavin, pyridoxine and cyanocobalamin) have antinociceptive and anti-inflammatory activities. Thus, we investigated the effects induced by nicotinamide and nicotinic acid in models of nociceptive and inflammatory pain and inflammatory edema. In addition, we investigated the effects induced by the position isomers of nicotinamide (picolinamide and isonicotinamide) and nicotinic acid (picolinic and isonicotinic acids), in models of inflammatory pain and edema, as these effects are not now as yet. The results obtained in the experimental models of pain were validated by determining the motor activity of the animals in the the rota-rod test (14 rpm, 120 s). Nicotinamide (1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inhibited the first and second phases of the nociceptive response induced by formaldehyde (1%, 20 µl, *s.c.*). Picolinamide (125 mg/kg, *p.o.*, -1 h) and isonicotinamide (500 or 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inhibited only the second phase of the nociceptive response. Nicotinamide (500 or 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 and 3 h) and isonicotinamide (500 or 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inhibited the paw edema induced by carrageenan (600 µg, 30 µl, *i.pl.*). Only the highest dose of picolinamide (125 mg/kg, *p.o.*, -1 h and 3 h) inhibited the edema. In the model of nociceptive response induced by exposure of the animals to a hot-plate (50° or 54°C), nicotinamide inhibited only the nociceptive response induced by the low temperature. In addition, nicotinamide (500 mg/kg, *p.o.* -1 and 3 h) inhibited the mechanical allodynia and only the highest dose (1000 mg/kg, *p.o.* -1 and 3 h) inhibited the paw edema induced by carrageenan (500 µg, 50 µl) in rats. Nicotinic acid (250 or 500 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inhibited the first and the second phases of the nociceptive response induced by formaldehyde. Only the highest dose of picolinic acid (125 mg/kg, *p.o.*, -1 h) inhibited the first and the second phases of the nociceptive response. Isonicotinic acid did not inhibit the nociceptive response. Nicotinic acid (250 or 500 mg/kg, *p.o.*, -1 and 3 h), but not picolinic and isonicotinic acids, inhibited the paw edema induced by carrageenan in mice. In addition, both doses of nicotinic acid (250 or 500 mg/kg, *p.o.*, -1 and 3 h) inhibited mechanical allodynia and paw edema induced by carrageenan in rats. Concluding, the results demonstrated the antinoceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and nicotinic acid. In addition, the different responses induced by the position isomers of nicotinamide and nicotinic acid in experimental models of pain and inflammation were demonstrated for the first time. The characterization of new activities for vitamin B₃ is important before the conduction of clinical studies to evaluate its use in the management of pathological conditions that are not associated with its deficiency.

KEYWORDS: nicotinamide, picolinamide, isonicotinamide, nicotinic acid, picolinic acid, isonicotinic acid, inflammation, pain, nociception, edema.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| 1 Estruturas químicas dos compostos da vitamina B₃ | 20 |
| 2 Estruturas químicas das coenzimas NAD⁺ (A) e NADP⁺ (B) | 21 |
| 3 Vias de síntese de NAD⁺ e seus precursores | 22 |
| 4 Isômeros da nicotinamida e do ácido nicotínico | 31 |
| 5 Aparato utilizado para a avaliação da resposta nociceptiva induzida por formaldeído | 37 |
| 6 Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído | 38 |
| 7 Aparato utilizado para a avaliação da resposta nociceptiva induzida por calor | 39 |
| 8 Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva induzida por calor | 39 |
| 9 Aparato utilizado para a avaliação da alodínia mecânica | 40 |
| 10 Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina | 41 |
| 11 Aparato utilizado para a avaliação do edema de pata | 42 |
| 12 Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre o edema de pata induzida por carragenina em ratos | 42 |
| 13 Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico e pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos | 43 |
| 14 Aparato utilizado para a avaliação da atividade motora de camundongos | 44 |
| 15 (A) Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a coordenação motora. (B) Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a coordenação motora em vários intervalos de tempo | 45 |
| 16 Efeito induzido pela nicotinamida (125 ou 250 mg/kg, <i>p.o.</i>, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos | 47 |
| 17 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i>, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos | 47 |
| 18 Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i>, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos | 47 |

| | |
|---|----|
| 19 Efeito induzido pela picolinamida (62,5 ou 125 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos..... | 48 |
| 20 Efeito induzido pela nicotinamida (1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante..... | 48 |
| 21 Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante..... | 49 |
| 22 Efeito induzido pela picolinamida (125 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante..... | 49 |
| 23 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos..... | 50 |
| 24 Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos..... | 51 |
| 25 Efeito induzido pela picolinamida (62,5 ou 125 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos..... | 52 |
| 26 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos..... | 53 |
| 27 Efeito induzido por diferentes temperaturas (50°, 52°, 54° ou 56° C) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente..... | 54 |
| 28 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente (50° C) . | 55 |
| 29 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente (54° C) . | 55 |
| 30 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos..... | 56 |
| 31 Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante..... | 57 |
| 32 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250, 500 ou 1000 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos..... | 58 |
| 33 Efeito induzido pelo ácido isonicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos..... | 58 |
| 34 Efeito induzido pelo ácido picolínico (62,5 ou 125 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos..... | 59 |

| | |
|--|----|
| 35 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na haste girante | 59 |
| 36 Efeito induzido pelo ácido picolínico (125 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na haste girante..... | 60 |
| 37 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 e 3h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos..... | 61 |
| 38 Efeito induzido pelo ácido isonicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3h) ou pela dexametasona (10 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos | 62 |
| 39 Efeito induzido pelo ácido picolínico (62,5 ou 125 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) ou pela dexametasona (10 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos | 63 |
| 40 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na placa quente (50°C) | 63 |
| 41 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, <i>p.o.</i> , - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na placa quente (54°C) | 64 |
| 42 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos | 65 |
| 43 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos..... | 66 |
| 44 Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 e 3 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, <i>p.o.</i> , -1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante..... | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---|
| AMPc | Adenosina monofosfato cíclica |
| ASC | Área sob a curva |
| COX-2 | Ciclooxigenase 2 |
| CSF | Fator estimulador de colônia |
| GSH | Glutathiona |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| IL | Interleucina |
| IFN | Interferon |
| i.pl. | intraplantar |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| LPS | Lipopolissacarídeo |
| mPGES-1 | Sintase microssomal de PGE ₂ |
| NAD ⁺ | Nicotinamida adenina dinucleotídeo |
| NADP ⁺ | Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato |
| NADSIN | NAD ⁺ sintetase |
| NAPRT | Nicotinatofosforibosiltransferase |
| NAR | Ácido nicotínico ribosídeo |
| NF-kB | Fator nuclear kappa B |
| NMN | Nicotinamida mononucleotídeo |
| NO | Óxido nítrico |
| NRK | Nicotinamida ou ácido nicotínico ribosídeo quinase |
| NR | Nicotinamida ribosídeo |
| PLA2 | Fosfolipase A2 |
| PARP-1 | Poli(ADP-ribose) polimerase-1 |
| PG | Prostaglandina |
| PPAR γ | Receptores de ativadores da proliferação de peroxissomos gama |
| p.o. | per os |
| 15d-PGJ2 | 15-desoxi- Δ prostaglandina J2 |
| s.c. | subcutânea |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TGF β | Fator de transformação do crescimento beta |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral alfa |
| TRP | Receptores de potencial transitório |
| VLDL | Lipoproteína de muita baixa densidade |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 História | 16 |
| 1.2 Síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD ⁺) | 20 |
| 1.3 Funções de NAD ⁺ e NADP ⁺ | 22 |
| 1.4 Fontes e quantidades diárias recomendadas de vitamina B ₃ | 23 |
| 1.5 Atividades farmacológicas do ácido nicotínico..... | 24 |
| 1.6 Atividades farmacológicas da nicotinamida | 25 |
| 1.7 Novas funções para fármacos em uso | 26 |
| 1.8 Inflamação e dor | 27 |
| 1.9 Atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de algumas vitaminas | 29 |
| 1.10 Relação estrutura-atividade | 30 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 33 |
| 3 OBJETIVO GERAL | 34 |
| 3.1 Objetivos específicos..... | 34 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 35 |
| 4.1 Animais experimentais | 35 |
| 4.2 Drogas | 35 |
| 4.3 Preparo das soluções e suspensões, doses e vias de administração | 36 |
| 4.4 Avaliação da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos | 37 |
| 4.5 Avaliação da resposta nociceptiva induzida por calor em camundongos...38 | |
| 4.6 Avaliação da alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos | 40 |
| 4.7 Avaliação do edema de pata induzido por carragenina em ratos ou camundongos | 41 |
| 4.8 Avaliação da atividade motora em camundongos | 43 |
| 4.9 Análise estatística | 45 |
| 5 RESULTADOS | 46 |
| 5.1 Efeito induzido pela nicotinamida ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído | 46 |
| 5.2 Efeito induzido pela nicotinamida ou pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos..... | 50 |
| 5.3 Efeito induzido pela nicotinamida sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos | 53 |

| | |
|---|-----------|
| 5.4 Latência para a resposta nociceptiva induzida por diferentes temperaturas no modelo da placa quente | 54 |
| 5.5 Efeito induzido pela nicotinamida sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente | 54 |
| 5.6 Efeito induzido pela nicotinamida sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina | 55 |
| 5.7 Efeito induzido pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído | 57 |
| 5.8 Efeito induzido pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos | 60 |
| 5.9 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente..... | 63 |
| 5.10 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos | 64 |
| 5.11 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina | 65 |
| 5.12 Síntese dos resultados | 68 |
| 6 DISCUSSÃO | 70 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 78 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 História

As vitaminas são substâncias orgânicas essenciais para reações metabólicas específicas, sendo que não podem ser sintetizadas pelas células a partir de simples metabólitos. O termo vitamina foi criado em 1911, por Casimir Funk, para designar uma nova classe de substâncias presente nos alimentos (MARCUS & COULSTON, 2001). Muitas vitaminas agem como coenzimas ou como partes de enzimas que catalisam reações bioquímicas essenciais. Devido ao fato de que a existência de muitas vitaminas foi reconhecida antes que sua natureza química fosse identificada, muitas foram designadas por letras e, por vezes, por nomenclatura descritiva de suas funções.

As vitaminas do complexo B exercem funções em diferentes processos metabólicos. Esse complexo é formado por onze vitaminas: tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, cianocobalamina, ácido fólico, ácido pantotênico, biotina, inositol, colina e ácido para-aminobenzoico. Apesar de possuírem estruturas químicas distintas e apresentarem atividades biológicas diversas, essas vitaminas foram agrupadas em um complexo por terem sido, inicialmente, isoladas das mesmas fontes, principalmente fígado e leveduras (MARCUS & COULSTON, 2001).

Os sinais e sintomas associados à deficiência de vitaminas do complexo B podem variar dependendo de qual vitamina está insuficiente e do grau de privação. Por exemplo, a deficiência da vitamina B₃ pode causar uma doença conhecida como pelagra que se caracteriza por dermatite, demência e diarreia (doença dos três D's). Outros sinais e sintomas incluem fraqueza, perda do apetite, eritema, úlcera, dor generalizada, tremor, ataxia, alucinação, depressão, fotofobia, perda de memória, neurite, glossite, estomatite e falência múltipla dos órgãos (HEGYI *et al.*, 2004).

Em 1735, Don Gaspar Casal descreveu pela primeira vez a pelagra como o “*mal de la rose*”, presente no norte da Espanha, em camponeses pobres que apresentavam erupções avermelhadas nas mãos e pés. Goldberger (1975), por meio de observações epidemiológicas em vários hospitais nos Estados Unidos, observou que

a doença sempre se manifestava nos pacientes e raramente ocorria entre os enfermeiros e empregados. No período de 1º de outubro de 1909 a 1º de julho de 1913, no Hospital do Estado de Mississippi, houve a morte de 98 pacientes. Nos outros estados, como Carolina do Sul e Georgia, também foi detectado o aparecimento da doença apenas nos pacientes internados. O fato da doença não ser contagiosa levou Goldberger a observar a diferença na dieta entre os indivíduos presentes no hospital. Ele percebeu que enfermeiros e empregados escolhiam os grãos de melhor qualidade e variavam a dieta. Outro fator importante era que a doença era essencialmente rural e estava associada à pobreza. Dificilmente nos moradores de centros urbanos havia a manifestação dessa doença. Essas evidências levaram Goldberger a propor que a alimentação limitada poderia ser a principal causa do desenvolvimento da doença. O médico, então, sugeriu diminuir o consumo de cereais, vegetais e comidas enlatadas e aumentar o consumo de leite, ovos e carnes.

Em um livro escrito por Goldberger, intitulado *Goldberger on Pellagra*, está descrita a parte experimental do desenvolvimento de pelagra em humanos, pela mudança na dieta realizada em voluntários da Penitenciária do Estado do Mississippi. Na primavera de 1914 e no ano seguinte, dois grupos foram formados de acordo com a dieta recebida durante o período de seis meses. O grupo controle foi formado por 108 condenados que receberam aproximadamente 3.500 a 4.500 kcal compostas de 90 a 110 g de proteínas, 95 a 135 g de lipídios e 540 a 580 g de carboidratos. Em torno de 20 a 35% da proteína era de origem animal. Em relação ao grupo experimental para o desenvolvimento da doença, 11 voluntários receberam aproximadamente 2.500 a 3.500 kcal compostas de 41 a 54 g de proteínas, 91 a 134 g de lipídios e 387 a 513 g de carboidratos. Cerca de 80 a 90% da proteína era de origem vegetal (trigo, arroz e milho). Durante todo o período, os participantes do estudo foram monitorados, as condições de higiene e trabalho foram equivalentes de acordo com as condições e condenação de cada participante. O resultado final mostrou que não houve nenhuma evidência do desenvolvimento de pelagra no grupo controle e, seis dos 11 voluntários que receberam a dieta deficiente, desenvolveram sinais e sintomas característicos de pelagra após dois meses do início do experimento. Os sinais e sintomas incluíam fraqueza, desconforto abdominal, cefaléia, perda de massa corporal e o aparecimento de erupções no

escroto, mãos e pescoço. A partir dos resultados deste protocolo experimental e das evidências epidemiológicas de outros estudos, Goldberger tentou demonstrar que realmente existiam diferenças essenciais na composição da dieta, sendo o fator etiológico primário para o aparecimento dos sinais e sintomas da pelagra (GOLDBERGER & WHEELER, 1964).

Em 1926, McCollum e Kennedy isolaram do farelo de arroz um composto denominado vitamina B, capaz de curar o beribéri, uma síndrome apresentada por pacientes cuja base alimentar era o arroz polido. Estudos mais detalhados sobre a vitamina B demonstraram que a atividade antiberibéri encontrava-se na fração termolábil do extrato do farelo de arroz, que foi denominada vitamina B₁ (GYORGY, 1967; MARCUS & COULSTON, 2001). Os sinais e sintomas da deficiência dessa vitamina incluem confusão mental, fraqueza muscular, edema e paralisia periférica (MARCUS & COULSTON, 2001). Além disso, a deficiência dessa vitamina tem sido associada à ocorrência de neuropatias (KOIKE *et al.*, 2004).

Em 1927, o *British Committee on Accessory Food Factors* separou os componentes do complexo B em dois grupos: vitamina B₁, separada da fração termolábil, denominada também como fator antineurítico, e a vitamina B₂, presente na fração termorresistente. Pelas observações de Goldberger, a vitamina B₂ foi denominada também como fator PP (*pellagra preventive*). Em 1929, a estrutura química dessa vitamina foi elucidada e denominada como riboflavina, que quando metabolizada, origina as coenzimas flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Essas coenzimas participam das reações de oxirredução em diversas vias metabólicas essenciais ao metabolismo celular. Em 1933, a estrutura química da vitamina B₁ também foi elucidada e denominada como tiamina (GYORGY, 1967).

Na época, foi realizado um experimento em ratos fornecendo uma dieta que continha apenas a tiamina e a riboflavina isoladas. Após algumas semanas, os ratos apresentaram diminuição da taxa de crescimento e lesões cutâneas que pareciam com as lesões de pele, características de pelagra, em humanos. Essa observação permitiu concluir que não existiam apenas a tiamina e a riboflavina, mas havia outros compostos presentes no complexo da vitamina B que eram responsáveis pela prevenção da pelagra. Devido ao aparecimento desses sinais nos ratos, o “rat

pellagra factor” foi denominado como vitamina B₆ para diferenciar da riboflavina que continuou a ser denominada como vitamina B₂ (GYORGY, 1967).

Em junho de 1935, Lepkovsky e Jukes demonstraram em pintinhos a necessidade de outro composto presente no complexo da vitamina B para o tratamento dos sinais de pelagra, após o fornecimento de uma dieta contendo basicamente milho, farelo de trigo e caseína (LEPKOVSKY & JUKES, 1935). Em julho do mesmo ano, Stare também demonstrou o desenvolvimento dos sinais de pelagra em ratos e em pintinhos, após receberem uma dieta diferenciada. Após quatro semanas, esses animais receberam diferentes dietas que continham extrato seco de fígado de cavalo ou a riboflavina isolada. Os resultados mostraram que os ratos e os pintinhos que receberam o extrato seco de fígado tiveram um desenvolvimento normal, sem nenhum sinal característico de pelagra, diferentemente do grupo que recebeu apenas a riboflavina, que continuou a apresentar a doença (STARE, 1935).

Lepkovsky, durante suas pesquisas de identificação de vitaminas, conseguiu isolar um novo composto que era derivado da piridina e foi denominado como piridoxina, que passaria a ser a vitamina B₆. Outras formas deste composto, piridoxal e piridoxamina foram também identificadas (GYORGY, 1967). Essas substâncias dão origem à coenzima piridoxal-fosfato, que está envolvida no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. A deficiência da piridoxina pode provocar dermatite seborréica na região dos olhos, nariz e lábios, além de glossite e estomatite (MARCUS & COULSTON, 2001). Entretanto, em 1936, foi demonstrado que além das vitaminas tiamina, riboflavina e piridoxina, os ratos que apresentavam os sinais característicos de pelagra precisavam de um terceiro composto que foi denominada de “*filtrate factor*” (GYORGY, 1967).

Em fevereiro de 1937, Koehn e Elvehjem purificaram o composto antipelagra a partir de extratos de fígado. Além disso, demonstraram os sinais de pelagra em cães que apresentavam a língua preta ao receber, por um período de tempo, a dieta pobre preconizada por Goldberger. A administração da fração do extrato de fígado nos animais foi eficaz no tratamento da doença (KOEHN & ELVEHJEM, 1937). Depois de 10 meses, Elvehjem e colaboradores isolaram e identificaram os dois compostos, ácido nicotínico e nicotinamida, responsáveis pela cura dos cães que apresentavam

os sinais de pelagra (**Figura 1**). Além disso, a administração do ácido nicotínico ou da nicotinamida nos cães comprovou a eficácia dos compostos na reversão das lesões em menos de dois dias. Esses dois compostos passaram a compor a vitamina B₃ ou fator PP, de acordo com a idéia inicial proposta por Goldberger (ELVEHJEM *et al.*, 1937).

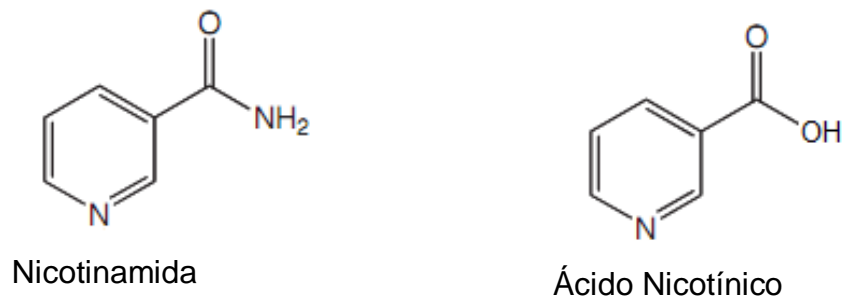


Figura 1 - Estruturas químicas dos compostos da vitamina B₃.

1.2 Síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺)

O ácido nicotínico e a nicotinamida foram identificados como os precursores na síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e o seu análogo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP⁺), que possui um grupo fosfato no lugar de uma hidroxila no carbono da ribose (**Figura 2**). Axelrod *et al.* (1940) demonstraram em pacientes com sinais e sintomas de pelagra, selecionados no Hospital Hillman em Alabama, o aumento da síntese dessas coenzimas ao realizar o tratamento com o ácido nicotínico.

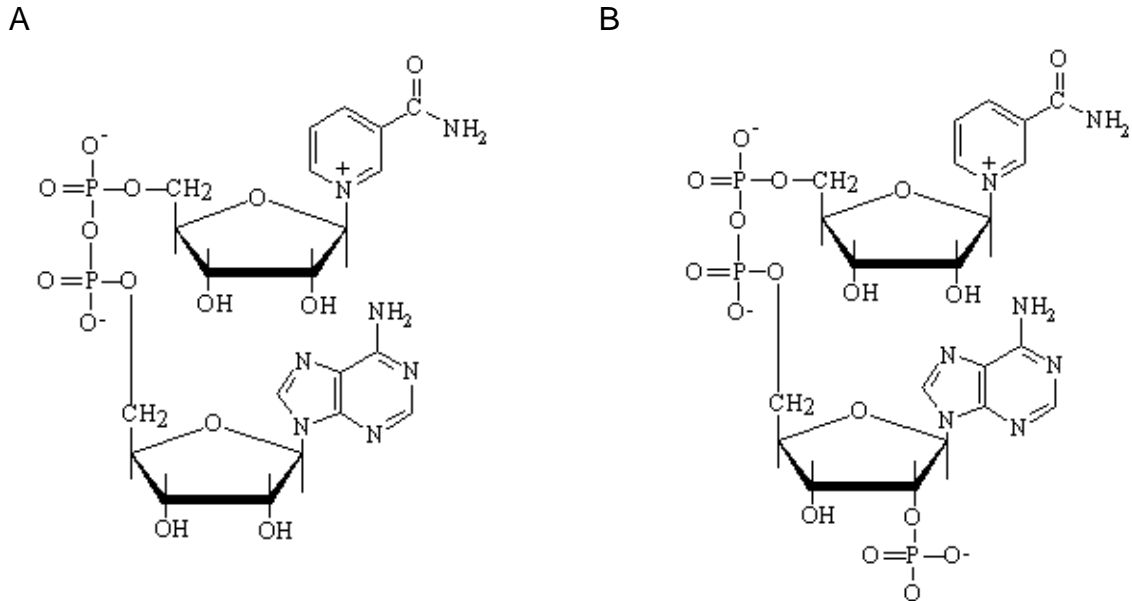


Figura 2 - Estruturas químicas das coenzimas NAD⁺ (A) e NADP⁺ (B).

A identificação do ácido nicotínico mononucleotídeo (NAMN) e do ácido nicotínico adenina dinucleotídeo (NAAD) em eritrócitos humanos, incubados com ácido nicotínico, sugeriu para Preiss & Handler (1958) que esses compostos seriam intermediários na síntese de NAD⁺. Os dois pesquisadores também demonstraram que a administração de ácido nicotínico *in vivo* aumentava as concentrações desses compostos intermediários e, em seguida, a formação de NAD⁺. Essa nova rota proposta para a formação de NAD⁺ recebeu a denominação de mecanismo de Preiss-Handler.

A formação de NAAD também foi demonstrada por meio da administração com a nicotinamida. Petrack *et al.* (1965) demonstraram a presença da enzima nicotinamidase no trato gastrointestinal e no fígado de ratos e coelhos, que seria responsável pela conversão da nicotinamida em ácido nicotínico e, assim, ocorreria a formação de NAMN, seguida de NAAD e NAD⁺ de acordo com o mecanismo de Preiss-Handler (PETRACK *et al.*, 1966).

Embora tanto o ácido nicotínico quanto a nicotinamida sejam precursores de NAD⁺, o tratamento com o ácido nicotínico resulta em menor formação dessa coenzima comparado com a nicotinamida (LANGAN *et al.*, 1959). Uma vez que a nicotinamida faz parte da estrutura química de NAD⁺, foi identificada outra via para a sua síntese. Por meio das enzimas nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT) e nicotinamida

mononucleotídeo adenililtransferase (NMNAT) ocorre formação de nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e NAD^+ , respectivamente, a partir da nicotinamida (**Figura 3**) (BOGAN & BRENNER, 2008).

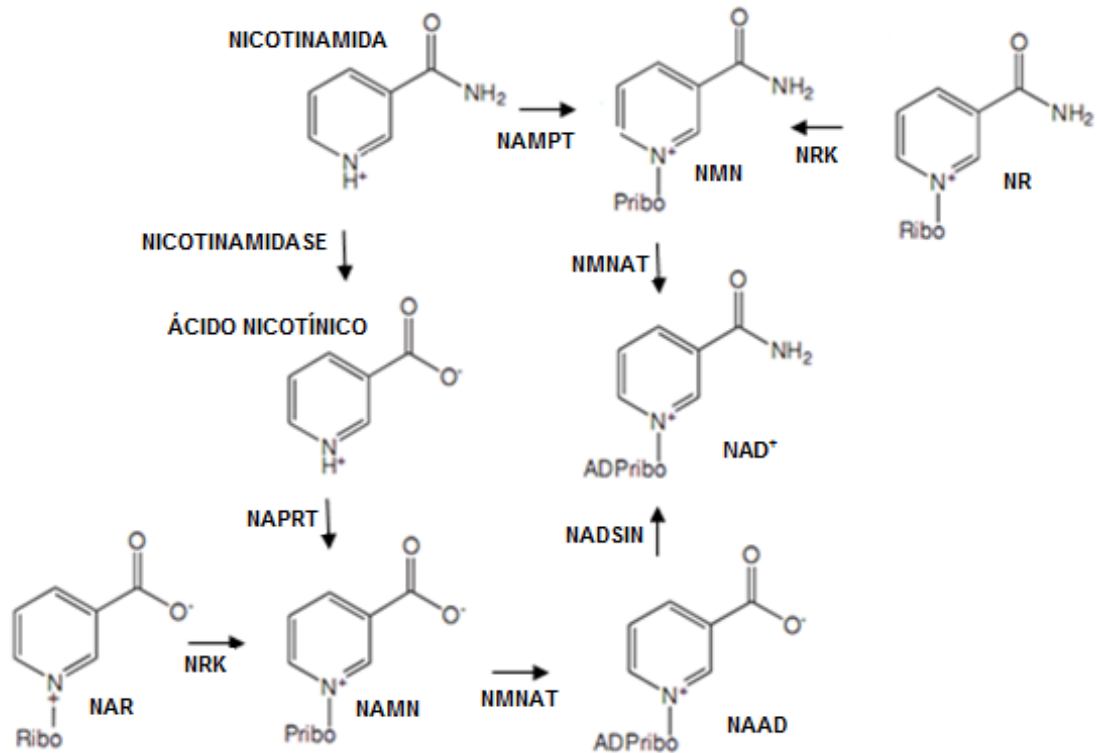


Figura 3 – Vias de síntese de NAD^+ e seus precursores. Nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), nicotinamida mononucleotídeo (NMN), nicotinamida ou ácido nicotínico ribosídeo quinase (NRK), nicotinamida ribosídeo (NR), ácido nicotínico ribosídeo (NAR), nicotinamida nucleotídeo adenililtransferase (NMNAT), nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), NAD^+ sintetase (NADSIN), ácido nicotínico adenina dinucleotídeo (NAAD), ácido nicotínico mononucleotídeo (NAMN) e nicotinatosforibosiltransferase (NAPRT).

Fonte: BOGAN & BRENNER, 2008.

1.3 Funções de NAD^+ e NADP^+

As coenzimas NAD^+ e NADP^+ participam das reações de oxirredução essenciais ao metabolismo celular, por exemplo, glicólise, biossíntese de pentoses, metabolismo de proteínas, aminoácidos e ácidos graxos. A forma oxidada do nucleotídeo (NAD^+ ou NADP^+), ao receber um hidreto (: H-, o equivalente de um próton e dois elétrons), é transformada na sua forma reduzida (NADH ou NADPH). Isso reflete os papéis

metabólicos especializados das duas coenzimas por meio da captação de elétrons resultantes da oxidação de moléculas (POLLAK *et al.*, 2007).

Outra função de NAD^+ é funcionar como substrato para enzimas específicas que clivam a ligação glicosídica entre a nicotinamida e ADP-ribose. As enzimas ADP-ribose transferases, PARPs (poli(ADP-ribose) polimerases), cADP-ribose sintases e sirtuínas utilizam NAD^+ , transferindo as unidades de ADP-ribose para diversas proteínas que irão atuar em várias vias metabólicas e sinalização celular. O consumo de NAD^+ por essas enzimas ocorre, principalmente, em situações de estresse celular (BOGAN & BRENNER, 2008; POLLAK *et al.*, 2007).

Destacando as PARPs, existem mais de 16 tipos encontrados no genoma humano. Por exemplo, a enzima nuclear PARP-1 catalisa a reação de transferência de unidades de ADP-ribose do NAD^+ para proteínas nucleares aceptoras como histonas, topoisomerases I e II e DNA polimerases, gerando sinais para diversos processos celulares como expressão gênica, replicação, reparo, apoptose, recombinação, proliferação e diferenciação de DNA. Além disso, a ativação excessiva dessa enzima está implicada no desenvolvimento de processos inflamatórios (HASSA & HOTTIGER, 2002; SZABO, 1998).

1.4 Fontes e quantidades diárias recomendadas de vitamina B₃

A vitamina B₃ é encontrada em carnes vermelhas, ovos, peixes, aves, cereais e outros vegetais (GOLDBERGER, 1975; HEYGI *et al.*, 2004). No leite de vaca é encontrada a nicotinamida ribosídeo (NR) (BIEGANOWSKI & BRENNER, 2004) que também é precursora de NAD^+ . Além disso, alimentos de origem vegetal ou animal que contém NAD^+ , NADH, NADP, NADPH, NR ou ácido nicotínico ribosídeo (NAR) são considerados fontes de vitamina B₃ (BOGAN & BRENNER, 2008).

De acordo com a World Health Organization (2004), a quantidade diária recomendada da vitamina B₃ é 14 e 16 mg para homens e mulheres, respectivamente. O consumo de triptofano também é classificado como equivalente à ingestão de vitamina B₃. A ingestão de 60 mg de triptofano fornece 1 mg da

vitamina. O tratamento de pacientes que apresentam sinais e sintomas de pelagra é realizado com a administração exógena de nicotinamida. Dependendo da gravidade do quadro da doença, por exemplo, em casos de adultos com pelagra aguda, a dose é em torno de 100 mg, administrada a cada 6 h, para a reversão dos sinais e sintomas da doença (HEGYI *et al.*, 2004).

1.5 Atividades farmacológicas do ácido nicotínico

Além da função nutricional da nicotinamida ou do ácido nicotínico, Hoffer (1959) relatou a eficácia de altas doses desses compostos no tratamento de artrite reumatóide. Doses entre 900 a 4000 mg/dia da nicotinamida ou 1000 mg/dia do ácido nicotínico induziram melhora clínica de alguns pacientes que apresentavam a doença.

Altschul *et al.* (1955) demonstraram pela primeira vez que altas doses do ácido nicotínico, mas não da nicotinamida, diminuem as concentrações plasmáticas de colesterol. O ácido nicotínico é o mais antigo dos fármacos utilizados no tratamento de dislipidemias e o mais versátil, induzindo alterações favoráveis de alguns parâmetros lipídicos: redução total da concentração de colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), moléculas de adesão vascular e aumento das concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) (CARLSON, 2005; KAMANNA & KASHYAP, 2007; 2008).

Os receptores HM 74 (GPR 109B) e HM 74a (GPR 109A) presentes em adipócitos humanos, foram identificados como os alvos do ácido nicotínico. Em camundongos, esse receptor é designado como PUMA G (OFFERMANNNS, 2006). O ácido nicotínico modifica o perfil lipoprotéico por meio da interação direta com esses receptores acoplados à proteína G inibitória (Gi), presentes em adipócitos. A interação resulta em diminuição das concentrações de adenosina monofosfato cíclica (AMPC), via inibição da atividade da adenilil ciclase, resultando na inibição da lipólise nos adipócitos (BENYO *et al.*, 2006; BODOR & OFFERMANNNS, 2008).

O ácido nicotínico, além de induzir modificações no metabolismo lipídico, apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que justificam a sua eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas. O ácido nicotínico inibe a produção de espécies reativas de oxigênio induzida por angiotensina II e a produção de mediadores inflamatórios induzida por fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que promovem a quimiotaxia e a adesão de monócitos envolvidos na formação da placa aterosclerótica. Além disso, inibe a oxidação de LDL, diminui a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) que regula a produção de várias citocinas inflamatórias e aumenta as concentrações de NADPH e glutathiona (GSH), que inibem a produção de radicais livres (GANJI *et al.*, 2009).

Uma das reações adversas induzidas pelo ácido nicotínico é o rubor cutâneo. Entretanto, o uso prolongado pode resultar no desenvolvimento de tolerância à vasodilatação cutânea, enquanto a eficácia na alteração dos parâmetros lipídicos não é modificada. Formulações de liberação prolongada já foram propostas com o objetivo de diminuir esse efeito (ALSHEIKH-ALI & KARAS, 2008).

A vasodilatação cutânea é dependente da ativação de GPR109A, pois camundongos deficientes desse receptor não desenvolvem essa resposta. Além disso, foi demonstrado que esse efeito é mediado por células do sistema imune (BENYO *et al.*, 2005), especificamente as células de Langerhans, células dendríticas presentes na epiderme, via liberação de prostaglandina (PG) D2 e PGE2 (BENYO *et al.*, 2005; 2006; CHENG *et al.*, 2006). Em camundongos, a vasodilatação cutânea induzida pelo ácido nicotínico tem duração aproximada de 50 minutos (BENYO *et al.*, 2005).

1.6 Atividades farmacológicas da nicotinamida

Em relação à nicotinamida, foi demonstrado que doses elevadas protegem células β pancreáticas (HOORENS & PIPELEERS, 1999) e previnem diabetes induzido por estreptozotocina em ratos (JUNOD *et al.*, 1969). Entretanto, um amplo estudo clínico realizado na Europa mostrou que a nicotinamida, nas doses utilizadas, não reduziu o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo I (GALE *et al.*, 2004).

A partir da demonstração inicial da prevenção de diabetes em estudos pré-clínicos, outros estudos mostraram várias atividades da nicotinamida. A nicotinamida previne as alterações cardiovasculares e a lesão hepática em modelo de endotoxemia induzida pela endotoxina da *Salmonella typhosa* em ovelhas (SCHARTE *et al.*, 2003). Outro grupo de pesquisadores demonstrou a atividade anti-inflamatória da nicotinamida em modelo de artrite induzida por peróxido cromato de potássio em camundongos (MIESEL *et al.*, 1995). Além disso, foi observada a atividade anti-inflamatória da nicotinamida em modelo de pleurite induzida por carragenina em ratos (CUZZOCREA *et al.*, 1999b).

A eficácia da nicotinamida na prevenção de lesões resultantes de trauma cerebral em modelos experimentais também foi investigada. Ratos submetidos à contusão cortical bilateral e tratados com a nicotinamida apresentaram melhora significativa em relação a parâmetros comportamentais e foram mais bem sucedidos em testes de memória. Além disso, a nicotinamida reduziu o tamanho da lesão cerebral nos animais (HOANE *et al.*, 2003). Em modelo de lesão por percussão fluida, a nicotinamida reduziu os comprometimentos motor, sensorimotor e cognitivo (HOANE *et al.*, 2006b). Em outro modelo de contusão cortical, a nicotinamida reduziu a morte neuronal e o edema cerebral (HOANE *et al.*, 2006a).

Muitas atividades da nicotinamida têm sido atribuídas à inibição da enzima nuclear PARP-1. A inibição dessa enzima pode ser benéfica em várias doenças em que ocorre sua ativação excessiva, resultando na depleção dos níveis de NAD⁺. A falta dessa coenzima, essencial ao metabolismo celular, pode gerar alterações funcionais e morte celular (SZABO, 1998). Assim, a nicotinamida, um inibidor de PARP-1 e também um precursor de NAD⁺, conservaria as concentrações dessa coenzima e evitaria as alterações celulares decorrentes da ativação excessiva de PARP-1.

1.7 Novas funções para fármacos em uso

A troca da pesquisa e do desenvolvimento de novos fármacos pela caracterização de novas funções para fármacos em uso mostra vantagens para a indústria farmacêutica, uma vez que a segurança e a farmacocinética dos últimos já estão

estabelecidas. Nos últimos anos, a investigação farmacológica de novos compostos mostrou resultados que ainda não foram suficientes para compensar os grandes investimentos, resultando numa relação extremamente desfavorável entre custo e benefício (CHONG & SULLIVAN, 2007).

Na investigação de novas funções para fármacos em uso, podemos citar as vitaminas do complexo B que têm seu principal uso terapêutico na correção de deficiências e, conseqüentemente, na eliminação dos sinais e sintomas provocados pela ingestão insuficiente desses nutrientes. Esses compostos também têm apresentado atividades farmacológicas, levando à perspectiva do seu uso no tratamento de pacientes que apresentam diferentes condições inflamatórias e dolorosas.

1.8 Inflamação e dor

Vários estímulos exógenos e endógenos que causam lesão tecidual podem provocar uma reação complexa, chamada de inflamação, no tecido conjuntivo vascularizado. Essa reação envolve o plasma, as células circulantes, os vasos sanguíneos e os constituintes celulares e extracelulares desse tecido. A inflamação manifesta-se pelo aumento do suprimento sanguíneo para a área afetada, aumento da permeabilidade capilar, permitindo a difusão dos mediadores inflamatórios e migração dos leucócitos dos capilares para os tecidos circulantes e seu acúmulo local. Esse processo é uma resposta fundamentalmente protetora com o objetivo de destruir, diluir ou isolar o agente lesivo e, também, induzir uma série de eventos que contribuem para a cicatrização e reconstituição do tecido lesado. Entretanto, essa cascata de eventos pode prolongar e induzir lesão tecidual pela liberação exarcebada de enzimas, mediadores inflamatórios e radicais livres de oxigênio. Por isso, a utilização de anti-inflamatórios faz-se necessário para limitar o desenvolvimento acentuado e a cronificação desse processo (COLLINS, 1999).

A inflamação pode ocorrer como um processo agudo ou crônico. A inflamação aguda é relativamente de curta duração, pode permanecer por minutos, horas ou alguns dias, e suas principais características são exsudação de líquidos e proteínas plasmáticas (edema) e migração de leucócitos. Na fase inicial da inflamação, os

neutrófilos são particularmente prevalentes. A inflamação crônica é de longa duração e está associada histologicamente com a presença de linfócitos e macrófagos, proliferação de vasos sanguíneos, fibrose e necrose tecidual. Muitos fatores modificam o curso e a aparência histológica durante o desenvolvimento inflamatório. Existe uma ampla variedade de moléculas envolvidas no desenvolvimento das respostas imunológicas e inflamatórias. Essas moléculas compreendem os anticorpos e as citocinas, produzidos pelos linfócitos, e uma ampla variedade de outras moléculas, conhecidas como proteínas de fase aguda, cujas concentrações se elevam rapidamente durante a infecção (COLLINS, 1999).

As citocinas são um grupo diversificado de peptídeos e glicopeptídeos que coordenam e ativam as respostas das células do sistema imune. Interleucinas (ILs), interferons (IFNs), fatores estimuladores de colônia (CSFs), quimiocinas, fatores de necrose tumoral (TNFs) e o fator de transformação do crescimento beta (TGF β) fazem parte desse grupo. Cada uma é secretada por tipos celulares específicos em resposta a uma variedade de estímulos e induz efeitos característicos sobre o crescimento, a motilidade, a diferenciação ou a função das células-alvo. Essas substâncias também atuam em vários processos como cicatrização, hematopoese e angiogênese. Uma determinada citocina pode ser secretada individualmente ou como parte de uma resposta coordenada, juntamente com outras citocinas não relacionadas. Além disso, uma citocina pode induzir a expressão de outras citocinas ou mediadores, produzindo, assim, uma cascata de efeitos biológicos (COLLINS, 1999).

A dor é uma das modalidades sensoriais resultante da integração de vários níveis neurais, compreendendo desde a detecção do estímulo na periferia até o processamento em áreas superiores do sistema nervoso central (SNC). Existem quatro categorias principais de dor. A dor nociceptiva é induzida por estímulos térmicos, químicos ou mecânicos que ativam diretamente os neurônios de diâmetro médio e levemente mielinizados, denominados nociceptores A δ , e os neurônios de menor diâmetro e não mielinizados, denominados de nociceptores C. A dor inflamatória está associada à produção de mediadores inflamatórios que ativam ou sensibilizam os nociceptores, levando a alterações funcionais de neurônios do SNC. A dor neuropática decorre de lesões ou disfunção no SNC ou periférico. Condições

como síndrome do túnel do carpo, lesão da medula espinhal ou acidente vascular cerebral podem causar dor neuropática, que é caracterizada por uma combinação de déficits neurológicos e dor. A dor funcional está vinculada com o funcionamento e/ou reatividade anormal do sistema nervoso e pode ser exemplificada pela cefaléia tensional (JULIUS & BASBAUM, 2001; SCHOLZ & WOOLF, 2002).

Vários mediadores inflamatórios, como bradicinina, PGs, leucotrienos, serotonina, histamina, substância P, tromboxanos, fator de ativação plaquetária, adenosina e ATP, prótons e radicais livres atuam no desenvolvimento da resposta inflamatória. Citocinas, como ILs e TNFs, e neurotrofinas, especialmente fator de crescimento de nervo (NGF), podem diretamente ou indiretamente ativar os nociceptores. Outros mediadores podem sensibilizar os nociceptores para estímulos não nocivos e, ainda, exercer um papel crucial na hiperalgesia primária (MEYER, 2006).

1.9 Atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de algumas vitaminas

As atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de algumas vitaminas do complexo B foram demonstradas em alguns estudos. Por exemplo, foi demonstrada a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória da riboflavina em diferentes modelos experimentais de nocicepção, edema, febre e formação de tecido fibrovascular (BERTOLLO *et al.*, 2006). Estudos demonstraram também a atividade antinociceptiva da associação de tiamina, piridoxina e cianocobalamina nos modelos de contorção abdominal, formaldeído (FRANÇA *et al.*, 2001) e dor neuropática (WANG *et al.*, 2005). Além disso, a associação de vitaminas do complexo B aumenta o efeito antinociceptivo induzido por anti-inflamatórios não esteroides (BARTOSZYK & WILD, 1989; REYES-GARCÍA *et al.*, 1999).

1.10 Relação estrutura-atividade

De acordo com a NC-IUPHAR (*The International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification*), o receptor é designado como uma macromolécula celular que estabelece diretamente e especificamente as alterações bioquímicas e fisiológicas que caracterizam a resposta ao ligante. Modificações relativamente pequenas no ligante podem provocar alterações significativas em suas propriedades farmacológicas em decorrência da alteração da afinidade por um ou mais receptores (JENKINSON *et al.*, 1998). Como as alterações da configuração molecular não alteram necessariamente todas as atividades do mesmo modo, essa estratégia pode resultar na caracterização de um composto com relação mais favorável entre efeitos terapêuticos e adversos, maior potência ou a demonstração de novas funções farmacológicas (BUXTON, 2005).

Por exemplo, o ácido nicotínico ativa sinalizações diferentes por meio do receptor GPR109A. A alteração nos parâmetros lipídicos ocorre via proteína Gi e o aparecimento de vasodilatação cutânea ocorre via proteína β -arrestina1, que ativa a fosfolipase A2 (PLA2), resultando na produção da PGD2 (WALTERS *et al.*, 2009). O desenvolvimento de compostos relacionados ao ácido nicotínico mostrou que é possível ativar a proteína Gi e não a proteína β -arrestina1, resultando em efeito terapêutico sem ocorrência de rubor cutâneo como reação adversa (RICHMAN *et al.*, 2007; SEMPLE *et al.*, 2008; SHEN *et al.*, 2007). Esses resultados mostraram a capacidade de ativar diferentes sinalizações celulares por meio das modificações químicas dos ligantes.

Em muitos casos, pequenas modificações químicas no composto original estabelecem novas interações farmacológicas. Por exemplo, a mudança da posição da cadeia lateral ligada ao anel piridínico na posição *meta* (nicotinamida ou ácido nicotínico) para as posições *orto* (picolinamida ou ácido picolínico) e *para* (isonicotinamida ou ácido isonicotínico) pode resultar em compostos com diferentes atividades farmacológicas (**Figura 4**).

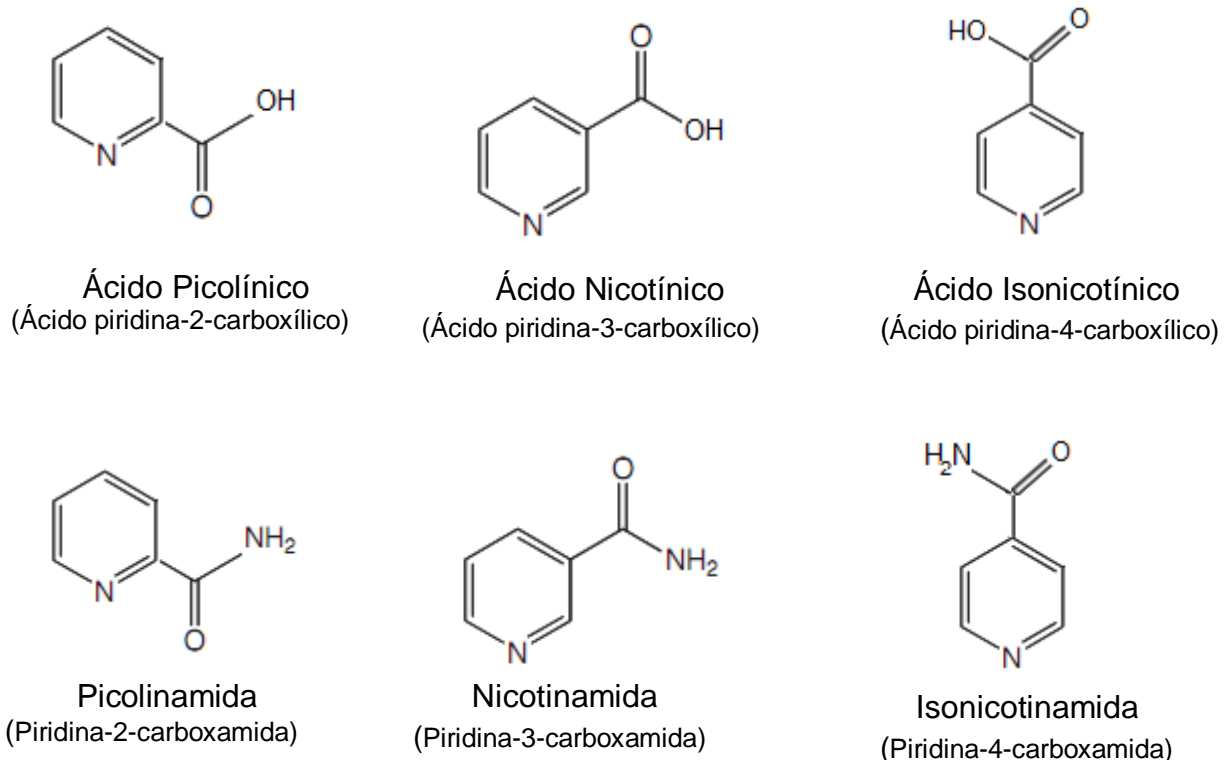


Figura 4 - Isômeros da nicotinamida e do ácido nicotínico.

Alguns estudos realizados em preparações isoladas demonstraram que a picolinamida ou a isonicotinamida (LI *et al.*, 2009), mas não a nicotinamida (OGATA *et al.*, 2000a; 2000b) induzem apoptose em células leucêmicas. Outro estudo demonstrou que a nicotinamida inibe a enzima deacetilase Sirt1/Sir2 (*silent information regulator 2*), envolvida na formação da heterocromatina e transcrição gênica, enquanto a isonicotinamida ativa essa enzima (LI *et al.*, 2009; SAUVE *et al.*, 2005). Em relação aos isômeros do ácido nicotínico, foram demonstrados que o ácido picolínico e o ácido isonicotínico diminuem a morte de neurônios colinérgicos do córtex frontoparietal de ratos induzida por ácido quinolínico. Essa diminuição da neurotoxicidade não foi observada com o ácido nicotínico (COCKHILL *et al.*, 1992). Outro estudo demonstrou que o ácido nicotínico e seus isômeros inibem a liberação de glutamato induzida por ácido caínico em cortes de estriato de ratos (VROOMAN *et al.*, 1993).

Embora vários estudos tenham investigado a atividade anti-inflamatória da nicotinamida, não há estudos que tenham avaliado a atividade desse composto em

modelos experimentais de dor. Em relação ao ácido nicotínico e seus isômeros, bem como os isômeros da nicotinamida, não há estudos que tenham investigado suas atividades em modelos de dor e inflamação.

Em síntese, resultados de diferentes estudos sugerem que a nicotinamida e o ácido nicotínico podem apresentar eficácia em diferentes condições dolorosas e inflamatórias. Portanto, a caracterização do efeito induzido pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico em diferentes modelos de nocicepção e inflamação seriam importantes para a determinação da possível utilidade desses compostos no tratamento de pacientes em diferentes condições patológicas. Além disso, a caracterização dos efeitos induzidos pelos seus isômeros de posição nos mesmos modelos de nocicepção e inflamação permitiria avaliar a relação estrutura-atividade dessa classe de substâncias.

2 JUSTIFICATIVA

A investigação dos efeitos induzidos pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico nos modelos de nocicepção e inflamação é relevante para verificar se as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória se estendem aos vários representantes do grupo das vitaminas do complexo B. Além disso, também é importante investigar se a mudança da posição da cadeia lateral ligada ao anel piridínico altera tais atividades. A identificação de novas atividades para fármacos em uso representa uma estratégia importante para a farmacoterapia, uma vez que parâmetros farmacocinéticos importantes e a segurança dos mesmos já são conhecidos.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico e pelos seus isômeros em diferentes modelos experimentais de nocicepção e inflamação.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos induzidos pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico sobre as respostas nociceptivas induzidas por formaldeído, calor (placa quente) e carragenina (alodínia mecânica);
- Avaliar os efeitos induzidos pela nicotinamida e pelo ácido nicotínico sobre o edema de pata induzido por carragenina;
- Avaliar os efeitos induzidos pelos isômeros da nicotinamida e do ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído e edema de pata induzido por carragenina.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais experimentais

Foram utilizados ratos Wistar (250-300 g) e camundongos Swiss (24-29 g) fêmeas. Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro de 12 h e ração e água foram fornecidas *ad libitum*. Todos os experimentos foram realizados em temperatura de 27 ± 1 °C, correspondente à zona de termoneutralidade para roedores (GORDON, 1990). Os animais foram ambientados na sala de experimentação por pelo menos três dias antes da condução dos experimentos. Após o término dos experimentos, os animais foram submetidos à eutanásia em câmara de CO₂. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as recomendações para avaliação de dor experimental em animais (ZIMMERMANN, 1983). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA - UFMG, protocolo 146/2007).

4.2 Drogas

- Nicotinamida (Sigma, EUA) – Composto da vitamina B₃
- Isonicotinamida (Sigma-Aldrich, França) – Isômero da nicotinamida
- Picolinamida (Sigma-Aldrich, Alemanha) – Isômero da nicotinamida
- Ácido nicotínico (Galena, Brasil) – Composto da vitamina B₃
- Ácido isonicotínico (Fluka, Alemanha) – Isômero do ácido nicotínico
- Ácido picolínico (Sigma-Aldrich, Alemanha) – Isômero do ácido nicotínico
- Carragenina λ tipo IV (Sigma, EUA) - Estímulo inflamatório
- Formaldeído (Sigma, EUA) - Estímulo nociceptivo
- Dexametasona 21-fosfato dissódico (Sigma, EUA) – Anti-inflamatório esteroide
- Dipirona sódica (Sanofi Aventis, Brasil) - Analgésico
- Fenobarbital (Aventis Pharma, Brasil) – Anticonvulsivante
- Solução fisiológica (Sanobiol, Brasil) – Veículo
- Carboximetilcelulose (Galena, Brasil) - Veículo

4.3 Preparo das soluções e suspensões, doses e vias de administração

- **Preparo das suspensões da nicotinamida, do ácido nicotínico ou dos seus isômeros**

As suspensões da nicotinamida, da isonicotinamida, da picolinamida, do ácido nicotínico, do ácido isonicotínico ou do ácido picolínico e dos controles positivos (dexametasona, dipirona ou fenobarbital) foram preparadas em suspensão de carboximetilcelulose 0,5% p/v em solução de cloreto de sódio 0,9% p/v imediatamente antes de cada administração. A administração foi realizada *per os* (p.o.) em volume de 12 ml/kg. As doses padronizadas foram: nicotinamida ou isonicotinamida - 500 e 1000 mg/kg; ácido nicotínico ou ácido isonicotínico - 250 e 500 mg/kg e picolinamida ou ácido picolínico - 62,5 e 125 mg/kg.

- **Preparo da solução de formaldeído**

A solução de formaldeído foi preparada em solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v na concentração de 1%, imediatamente antes de cada experimento. Foram injetados 20 μ l dessa solução por via subcutânea (s.c.) na superfície dorsal da pata posterior direita dos camundongos.

- **Preparo da suspensão de carragenina**

A suspensão de carragenina 1% foi preparada em solução de cloreto de sódio 0,9% p/v. Foram injetados 50 μ l (500 μ g de carragenina) dessa suspensão por via intraplantar (i.pl.) na pata posterior esquerda dos ratos.

Para avaliação do edema de pata em camundongos, foi preparada uma suspensão de carragenina 2% em solução de cloreto de sódio 0,9% p/v. Foram injetados 30 μ l (600 μ g de carragenina) dessa suspensão por via i.pl. na pata posterior esquerda dos camundongos.

4.4 Avaliação da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos

No dia do experimento, os animais foram colocados sob funis de vidro (18 cm de diâmetro e 14 cm de altura) cerca de 10 min antes da administração de formaldeído, para ambientação (**Figura 5**). A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que as massas corporais médias dos diferentes grupos experimentais fossem semelhantes. A duração do comportamento de lambida após a injeção s.c. de formaldeído foi determinada nos períodos de 0-5 min e de 15-30 min, que correspondem à primeira e à segunda fase da resposta nociceptiva, respectivamente. Nesse modelo, o controle da temperatura ambiente (27-28 °C) é importante, pois a segunda fase da resposta nociceptiva é bastante reduzida quando o experimento é realizado em temperatura inferior a 23°C (TJØLSEN *et al.*, 1992). Os resultados foram expressos como o tempo durante o qual os animais apresentaram o comportamento de lambida da pata injetada, durante a primeira e a segunda fase da resposta nociceptiva.

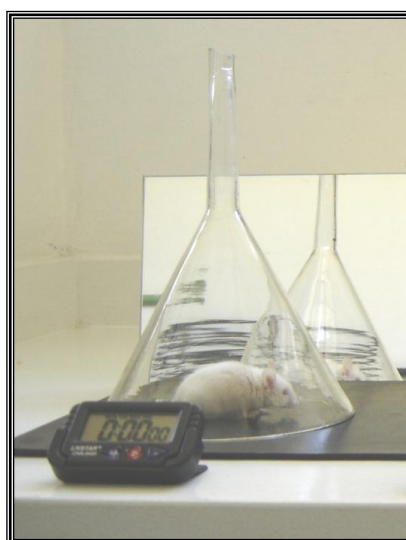


Figura 5 - Aparato utilizado para a avaliação da resposta nociceptiva induzida por formaldeído.

- **Intervalo de administração**

A nicotinamida, a isonicotinamida, a picolinamida, o ácido nicotínico, o ácido picolínico ou o ácido isonicotínico foram administrados 60 min antes da injeção de formaldeído (**Figura 6**).



Figura 6 - Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído.

4.5 Avaliação da resposta nociceptiva induzida por calor em camundongos

O modelo de placa quente foi originalmente descrito por Woolfe & MacDonald (1944). Entretanto, no presente estudo, foi usada uma modificação do modelo original que foi descrita por Eddy & Leimbach (1953). No dia anterior à realização do experimento, os camundongos foram colocados sobre a superfície não aquecida da placa para ambientação (**Figura 7**). A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que as massas corporais médias dos diferentes grupos experimentais fossem semelhantes. No momento do teste, os camundongos foram colocados, individualmente, sobre a placa metálica aquecida na temperatura estabelecida. O tempo para que os animais lambessem as patas ou saltassem, comportamentos indicativos de desconforto, foi determinado e considerado como a latência para a resposta nociceptiva. Um experimento prévio foi realizado nas temperaturas de 50°, 52°, 54° e 56°C para avaliar a latência basal dos camundongos (**Figura 27**). A partir desse protocolo, foram escolhidas as temperaturas de 50° e 54°C para a avaliação dos efeitos induzidos pelos compostos sobre a resposta nociceptiva. Os tempos de corte foram 30 ou 50 s quando foram utilizadas as temperaturas de 54° ou 50°C, respectivamente, a fim de evitar a ocorrência de lesão tecidual.

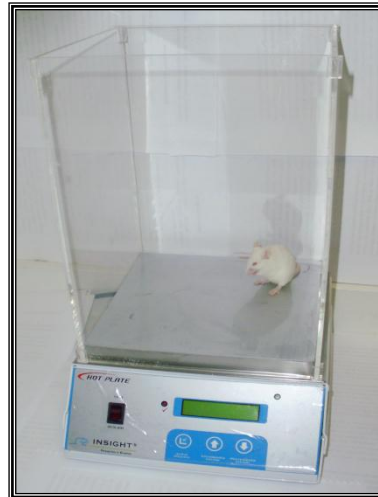


Figura 7 - Aparato utilizado para a avaliação da resposta nociceptiva induzida por calor.

- **Intervalo de administração**

A nicotinamida ou o ácido nicotínico foram administrados 60 min antes de colocar os camundongos sobre a superfície aquecida nas temperaturas de 50° ou 54°C (Figura 8).

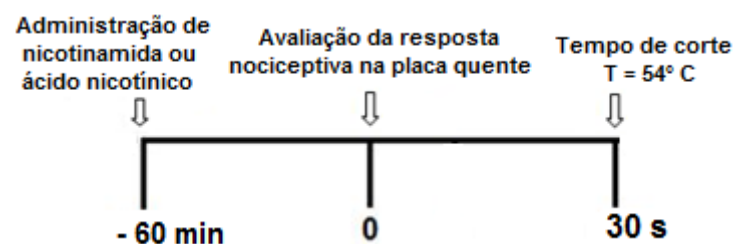
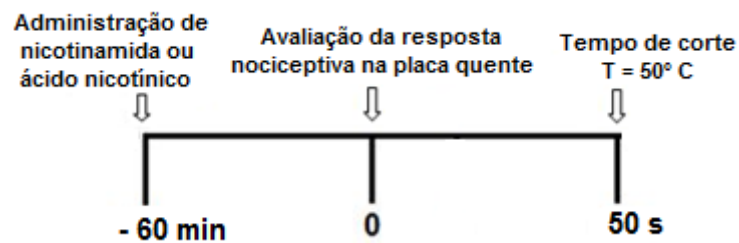


Figura 8 - Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva induzida por calor.

4.6 Avaliação da alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos

O modelo usado foi descrito por Souza *et al.* (2002). Os ratos foram colocados em compartimentos de acrílico (22 x 18 x 14 cm) dispostos sobre um suporte que tem como base uma tela metálica (**Figura 9**). Antes de qualquer tratamento, a pata direita posterior foi estimulada 10 vezes com um filamento de nylon (Estesiômetro, Sorri, Brasil) que exerce força de 100 mN quando tocado na pata do animal até que se curve. A duração desse estímulo foi de aproximadamente 1 s. O número de vezes que o animal retirou a pata aos dez toques foi considerado como a frequência basal de resposta induzida pela estimulação mecânica. Animais com uma frequência de retirada basal igual ou superior a três não foram submetidos às etapas posteriores do experimento. A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que as frequências basais médias dos diferentes grupos experimentais fossem semelhantes. A frequência de retirada da pata foi novamente determinada em diferentes tempos após a injeção do estímulo inflamatório.

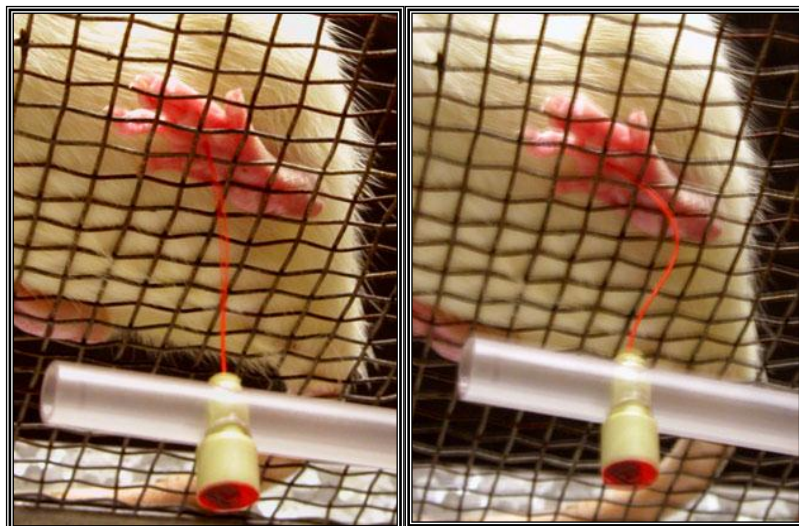


Figura 9 – Aparato utilizado para a avaliação da alodínia mecânica.

- **Intervalo de administração**

Considerando que (a) a alodínia mecânica foi avaliada ao longo de 6 h; (b) os tempos de meia-vida de eliminação da nicotinamida e do ácido nicotínico situam-se entre 1 e 5 h (PETRACK *et al.*, 1966; ROJAS *et al.*, 1993) e (c) resultados de protocolos preliminares indicaram que apenas uma dose da nicotinamida ou do ácido nicotínico não inibiram de forma marcante a resposta avaliada, foram feitas duas administrações, 1 h antes e 3 h após a administração de carragenina (**Figura 10**).

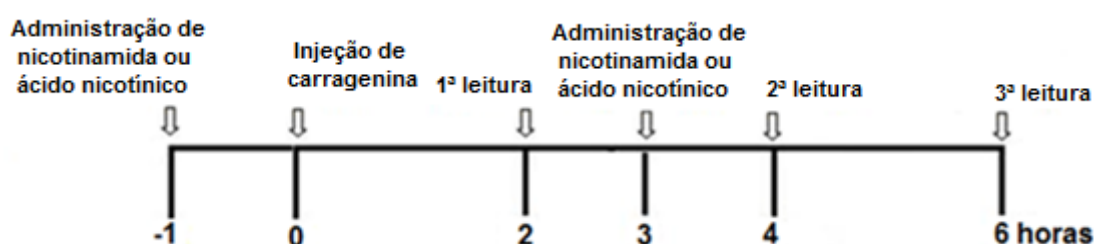


Figura 10 - Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina.

4.7 Avaliação do edema de pata induzido por carragenina em ratos ou camundongos

Para a avaliação do volume de pata, foi usado um pletismômetro (Modelo 7140, Ugo Basile, Itália). Esse aparelho contém uma célula cilíndrica para a medida do volume de pata, preenchida com uma solução de baixa concentração eletrolítica, conectada a outra célula, dentro da qual existe um eletrodo (**Figura 11**). Um sistema de vasos comunicantes faz com que o deslocamento da solução eletrolítica na célula onde a pata do animal é mergulhada resulte em um deslocamento da solução na célula que contém o eletrodo. Após ter sido calibrado, o aparelho converte o deslocamento do líquido em volume, que é indicado em um visor digital. Quando a pata do animal é introduzida na célula de medida até a articulação tíbio-tarsal, um pedal é pressionado pelo experimentador, que fixa, dessa forma, o valor do volume observado. A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que os volumes basais médios dos diferentes grupos experimentais fossem semelhantes. A injeção i.pl. de carragenina foi realizada com o auxílio de outro experimentador. O volume de pata foi novamente determinado em diferentes tempos após a injeção do

estímulo inflamatório. As medições foram feitas em triplicata, sendo o resultado final obtido pela média das duas leituras mais próximas.

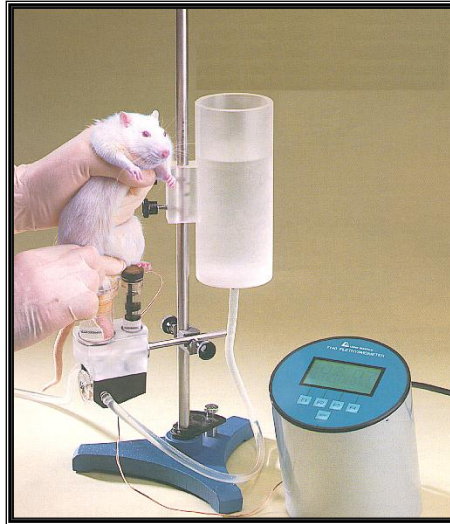


Figura 11 - Aparato utilizado para a avaliação do edema de pata.

- **Intervalo de administração da nicotinamida ou do ácido nicotínico em ratos**

Considerando que (a) o edema foi avaliado ao longo de 6 h; (b) os tempos de meia-vida de eliminação da nicotinamida e do ácido nicotínico situam-se entre 1 e 5 h (PETRACK *et al.*, 1966; ROJAS *et al.*, 1993) e (c) resultados de protocolos preliminares indicaram que apenas uma dose da nicotinamida ou do ácido nicotínico não inibiram de forma marcante a resposta avaliada, foram feitas duas administrações, 1 h antes e 3 h após a administração de carragenina (**Figura 12**).

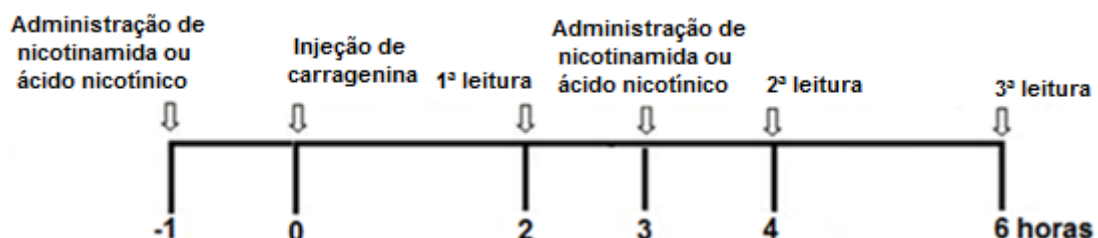


Figura 12 - Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre o edema de pata induzida por carragenina em ratos.

- **Intervalo de administração da nicotinamida, do ácido nicotínico ou dos seus isômeros em camundongos**

A nicotinamida, a picolinamida, o ácido nicotínico, o ácido isonicotínico ou o ácido picolínico foram administrados duas vezes: uma 1 h antes e 3 h após o estímulo inflamatório. Única administração, 1 h antes, foi realizada com a isonicotinamida e o controle positivo dexametasona (**Figura 13**). Não foram encontrados dados na literatura sobre a farmacocinética dos isômeros da nicotinamida ou do ácido nicotínico.

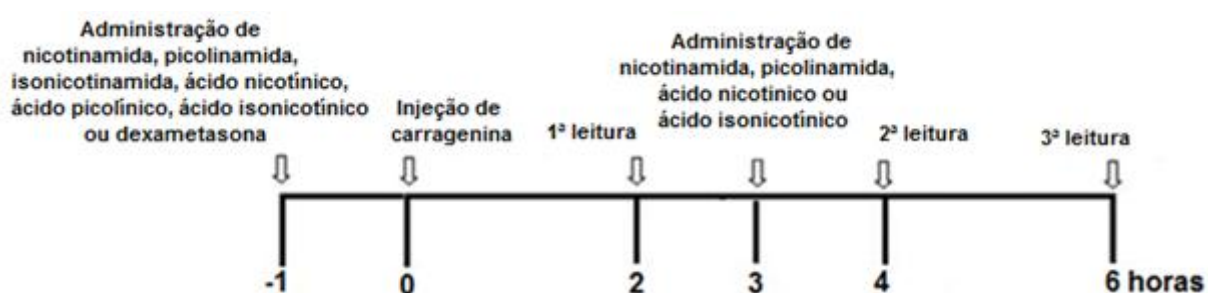


Figura 13 - Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico e pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos.

4.8 Avaliação da atividade motora em camundongos

A atividade motora foi avaliada na haste girante (2,3 cm de diâmetro, 14 rpm), de acordo com o procedimento proposto por Vaz *et al.* (1996), que representa uma modificação daquele originalmente descrito por Dunham & Miya (1957). Em três ocasiões antes do experimento, cada animal foi treinado no aparato durante 120 s (**Figura 14**). No dia do experimento, os animais foram colocados sobre a haste e o tempo basal de permanência foi determinado. A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que os tempos basais médios dos diferentes grupos experimentais fossem semelhantes. Os animais foram tratados com os compostos e depois, foram reavaliados no aparato.

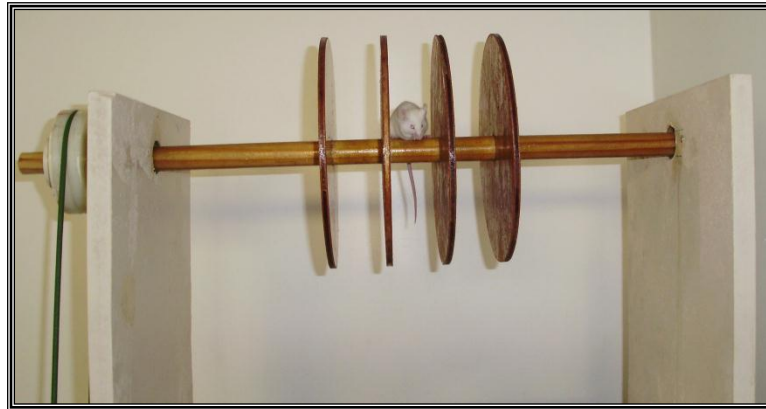
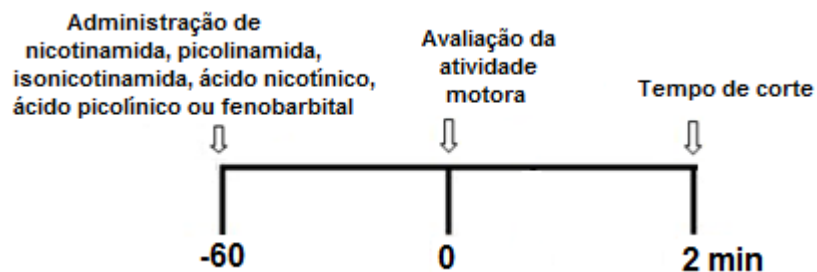


Figura 14 - Aparato utilizado para a avaliação da atividade motora de camundongos.

- **Intervalo de administração**

A nicotinamida, a picolinamida, a isonicotinamida, o ácido nicotínico, o ácido picolínico ou o controle positivo fenobarbital foram administrados 60 min antes de colocar os camundongos sobre a haste girante. Em outro protocolo, foi avaliado o efeito induzido por duas administrações da nicotinamida ou do ácido nicotínico. A primeira administração foi feita 3 h antes da primeira avaliação motora. A segunda administração foi feita 1 h após a primeira avaliação da atividade motora. Após a segunda administração, a atividade motora foi avaliada 1 e 3 h (**Figura 15**).

A



B

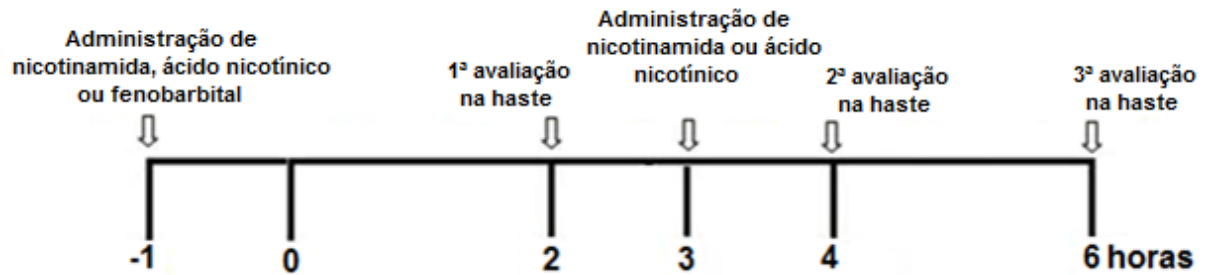


Figura 15 - (A) Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida, pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a coordenação motora. (B) Escala temporal de avaliação dos efeitos induzidos pela nicotinamida ou pelo ácido nicotínico sobre a coordenação motora em vários intervalos de tempo.

4.9 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Alguns resultados foram expostos nas formas de curso temporal e área sob a curva. Os dados foram analisados por meio da análise de variância simples, seguida pelo teste Newman-Keuls, que compara todos os grupos experimentais entre si. Adotou-se um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Efeito induzido pela nicotinamida ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído

A nicotinamida, nas doses de 125 ou 250 mg/kg, não inibiu a resposta nociceptiva induzido por formaldeído em camundongos (**Figura 16**). Entretanto, quando foi avaliado o efeito induzido pelas doses de 500 ou 1000 mg/kg, foi observado que a maior dose inibiu as duas fases da resposta nociceptiva (**Figura 17**). Mantendo-se essas doses padronizadas, foram realizados vários protocolos para avaliar os efeitos induzidos pelos isômeros da nicotinamida. A isonicotinamida, nas doses de 500 ou 1000 mg/kg, inibiu a segunda fase da resposta nociceptiva (**Figura 18**). Entretanto, a picolinamida, nas doses de 500 ou 1000 mg/kg, induziu letalidade. Por isso, as doses foram reduzidas para 62,5 ou 125 mg/kg. Não foram encontrados dados na literatura sobre a dose letal da picolinamida. Na dose de 125 mg/kg, a picolinamida inibiu a segunda fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído (**Figura 19**).

Com o objetivo de validar os resultados obtidos nos protocolos de nocicepção, foram avaliados os efeitos induzidos pela nicotinamida e seus isômeros sobre a coordenação motora dos animais. A nicotinamida (**Figura 20**), a picolinamida (**Figura 21**) ou a isonicotinamida (**Figura 22**) não alteraram o tempo de permanência dos animais na haste girante. Os protocolos experimentais foram validados pelo controle positivo, fenobarbital.

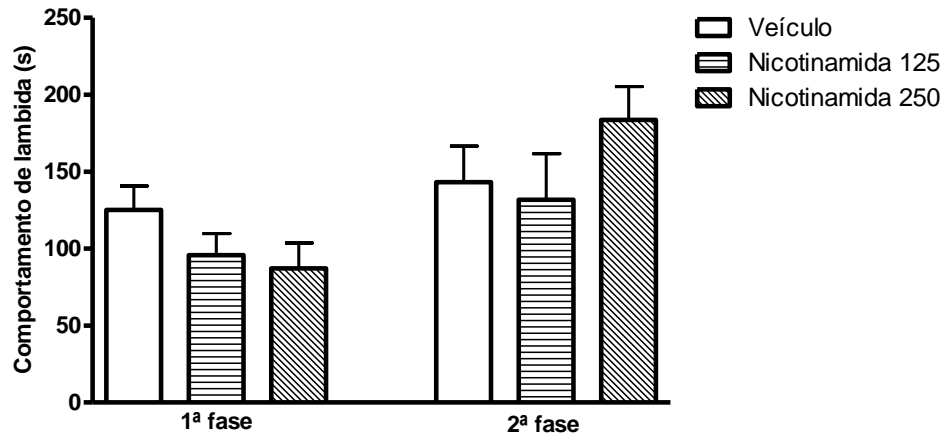


Figura 16 - Efeito induzido pela nicotinamida (125 ou 250 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. *n*=6.

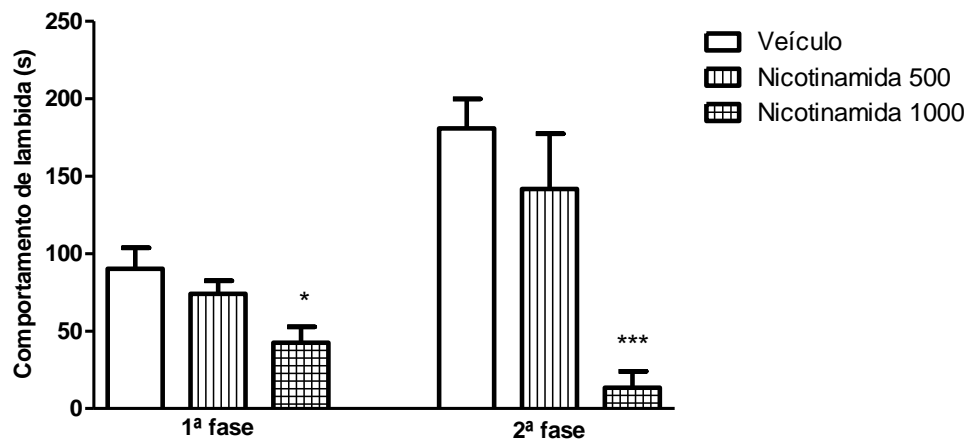


Figure 17 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. * e *** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente). *n*=8.

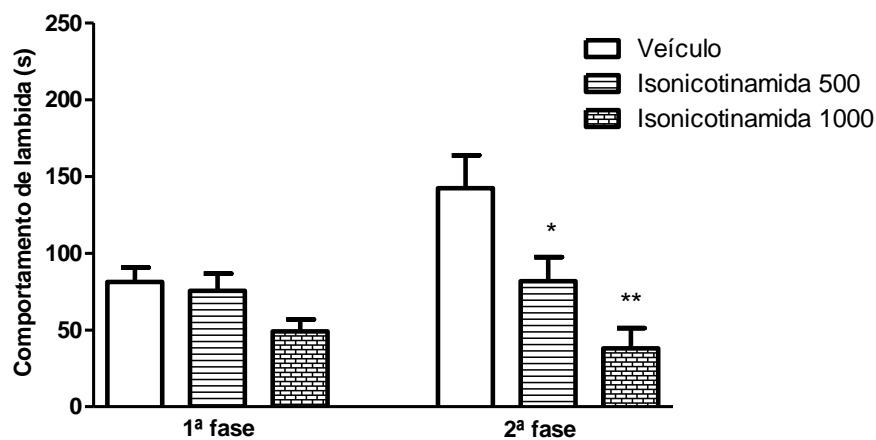


Figura 18 - Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). *n*=7-8.

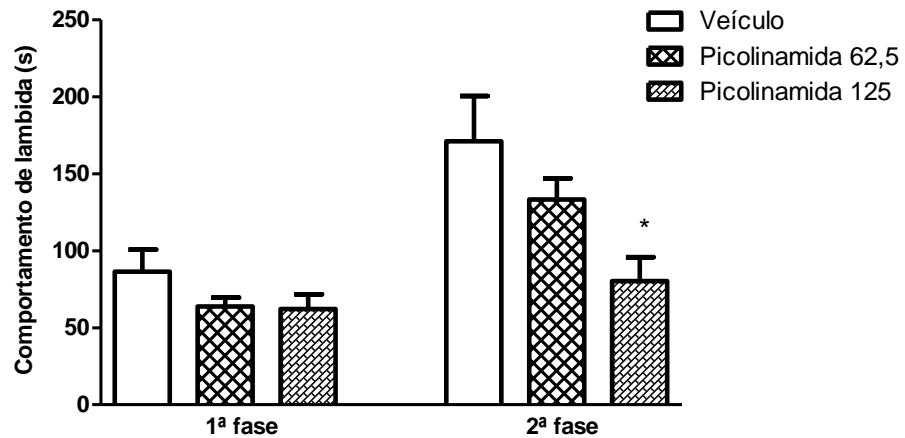


Figura 19 - Efeito induzido pela picolinamida (62,5 ou 125 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p<0,05$). $n=8$.

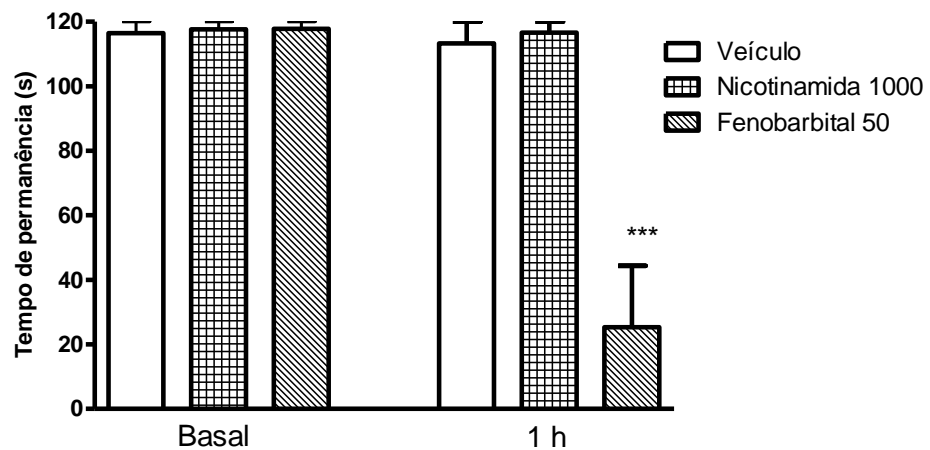


Figura 20 - Efeito induzido pela nicotinamida (1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p<0,001$). $n=7$.

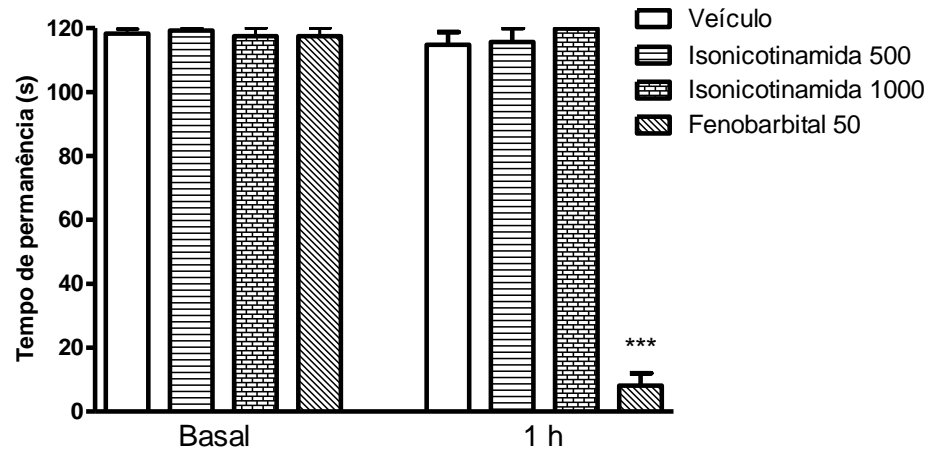


Figura 21 - Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n=8$.

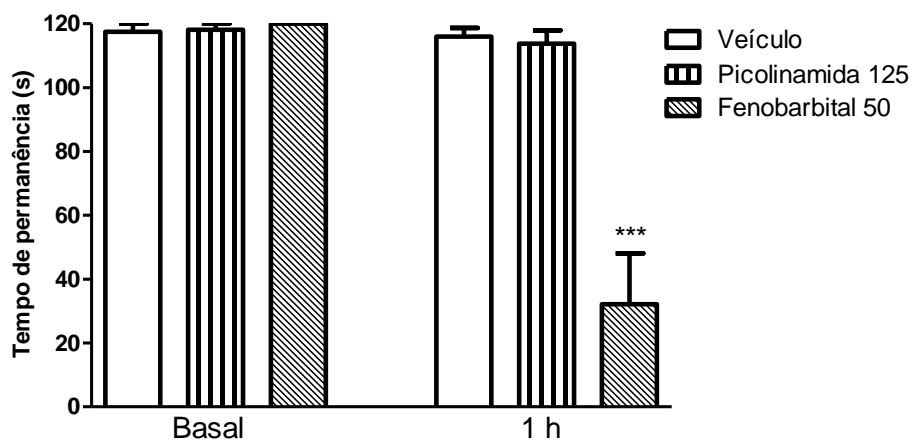
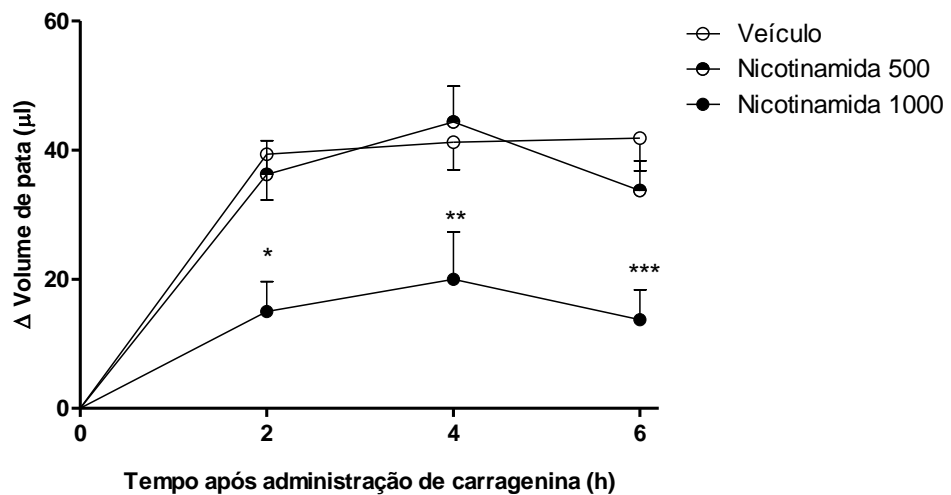


Figura 22 - Efeito induzido pela picolinamida (125 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n=8$.

5.2 Efeito induzido pela nicotinamida ou pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos

A maior dose (1000 mg/kg) da nicotinamida ou da isonicotinamida inibiu o edema 2, 4 e 6 h após a injeção de carragenina (**Figuras 23 e 24**). A menor dose (500 mg/kg) da isonicotinamida inibiu o edema somente na segunda hora. A inibição induzida pela maior dose (125 mg/kg) da picolinamida só foi observada na sexta hora (**Figura 25**).

A



B

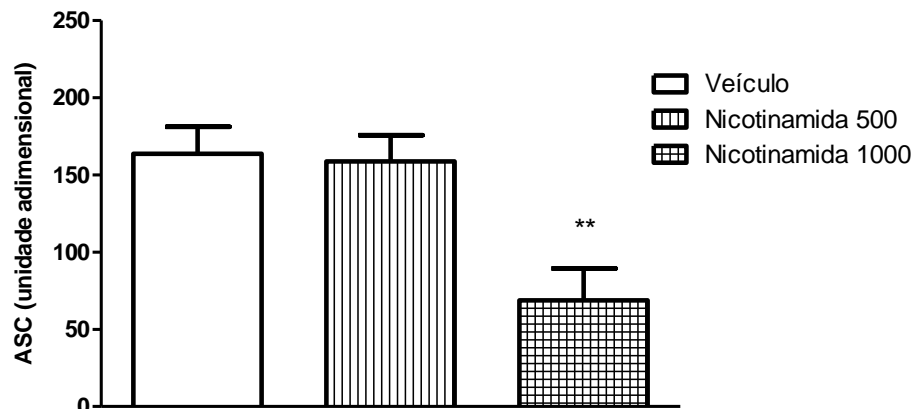
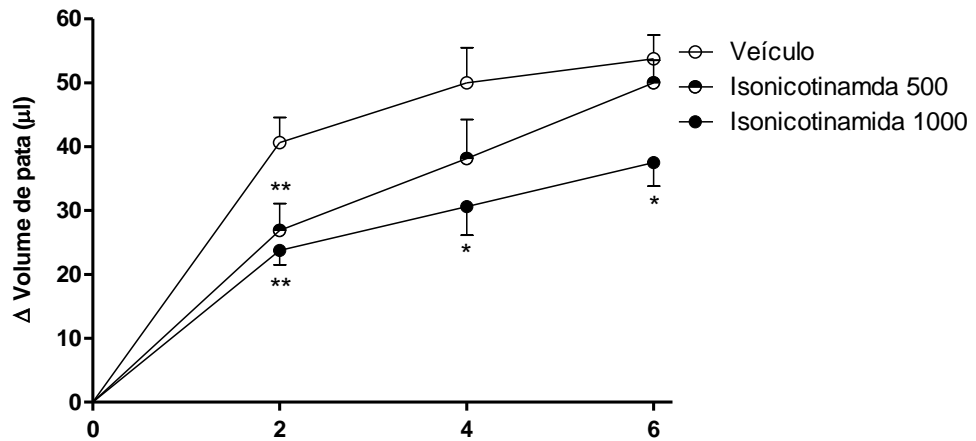


Figura 23 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, nicotinamida 500 e nicotinamida 1000 = 102 ± 4 , 102 ± 2 e 103 ± 3 μ l, respectivamente. *, ** e *** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). $n = 8$.

A



B

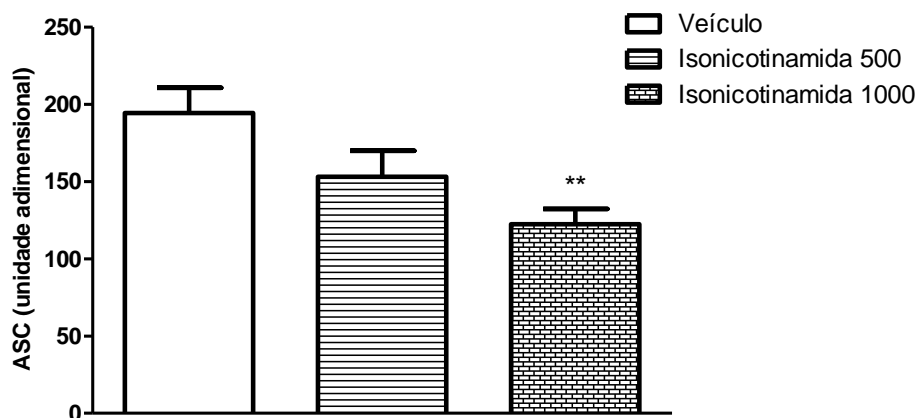
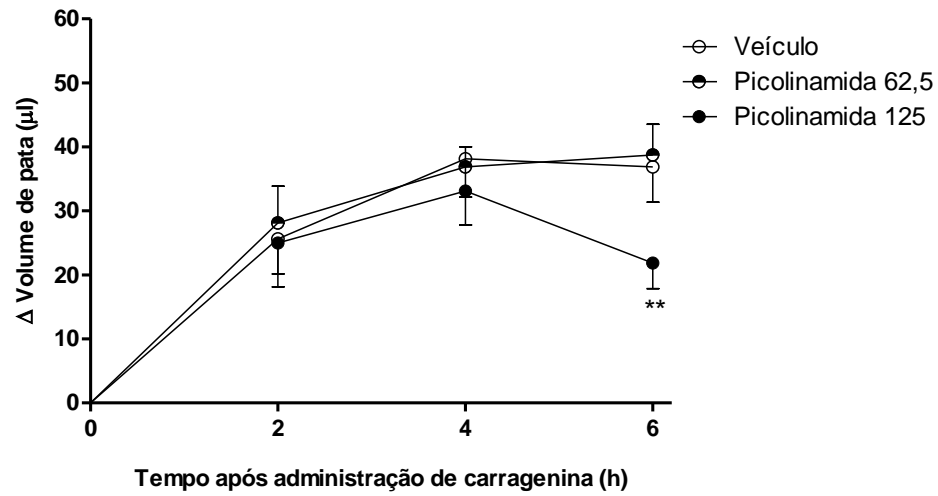


Figura 24 - Efeito induzido pela isonicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, isonicotinamida 500 e isonicotinamida 1000 = 89 ± 2 , 88 ± 2 e 87 ± 2 μ l, respectivamente. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n = 8$.

A



B

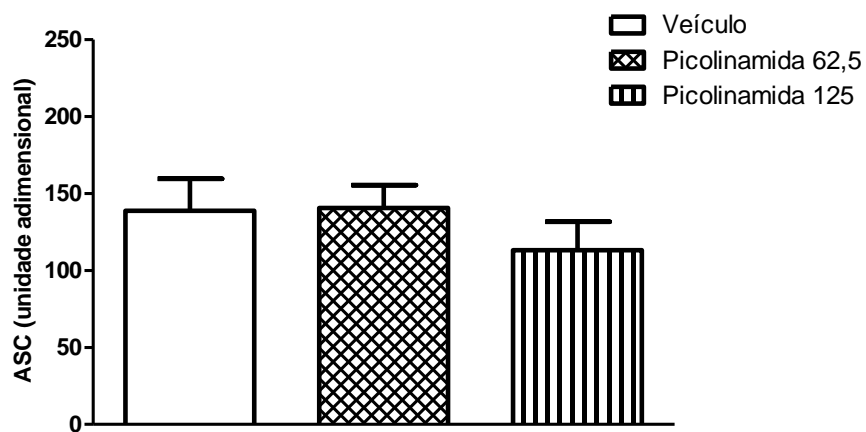
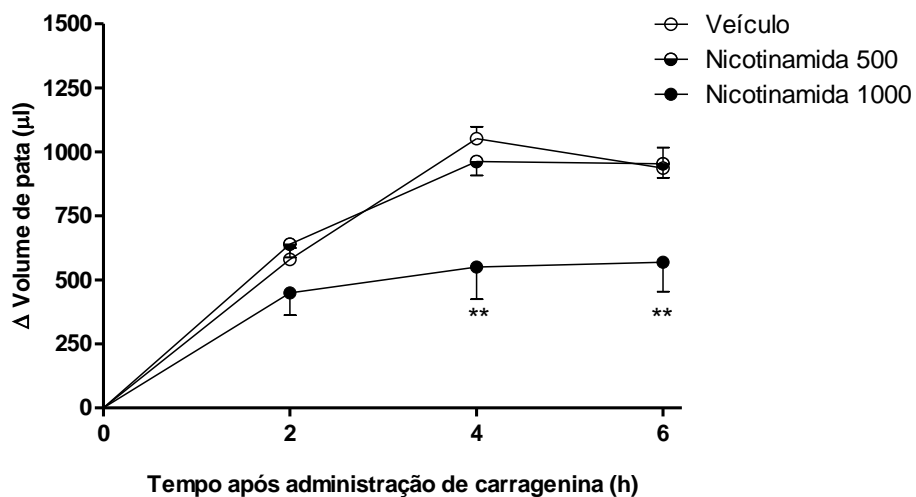


Figura 25 - Efeito induzido pela picolinamida (62,5 ou 125 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, picolinamida 62,5, picolinamida 125 = 105 ± 3 , 103 ± 4 e 105 ± 3 μl , respectivamente. ** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,01$). $n=8$.

5.3 Efeito induzido pela nicotinamida sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos

Conforme mostrado na figura 23, a nicotinamida inibiu o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. Com o objetivo de verificar se essa inibição também ocorre em outras espécies, foi investigado o efeito induzido pela nicotinamida em ratos. A maior dose (1000 mg/kg) da nicotinamida inibiu o edema na quarta e na sexta hora (**Figura 26**).

A



B

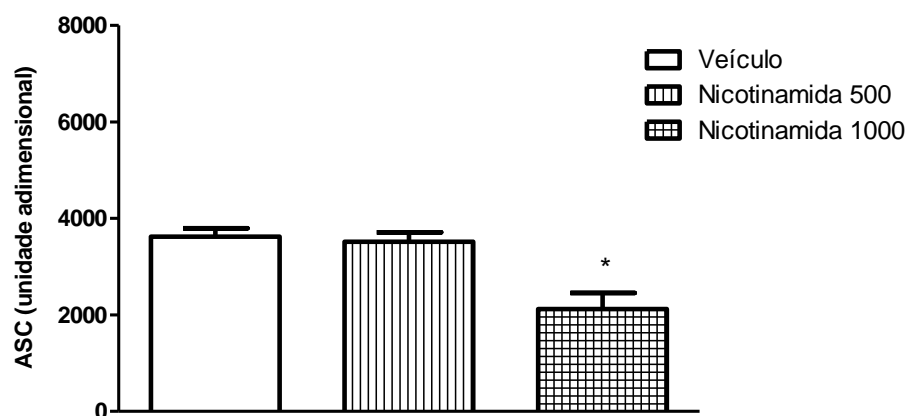


Figura 26 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, nicotinamida 500 e nicotinamida 1000 = 1162 ± 78 , 1155 ± 56 e 1145 ± 40 µl, respectivamente. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n = 6$.

5.4 Latência para a resposta nociceptiva induzida por diferentes temperaturas no modelo da placa quente

Na temperatura de 50° C, observou-se que a latência para a resposta nociceptiva foi aproximadamente 15 s. Com o aumento da temperatura, houve redução da latência, sendo que na temperatura de 56° C, a latência foi aproximadamente 8 s (**Figura 27**). Nos protocolos para a avaliação dos efeitos induzidos pelos compostos sobre a resposta nociceptiva, foram usados estímulos térmicos de diferentes intensidades (50° e 54° C).

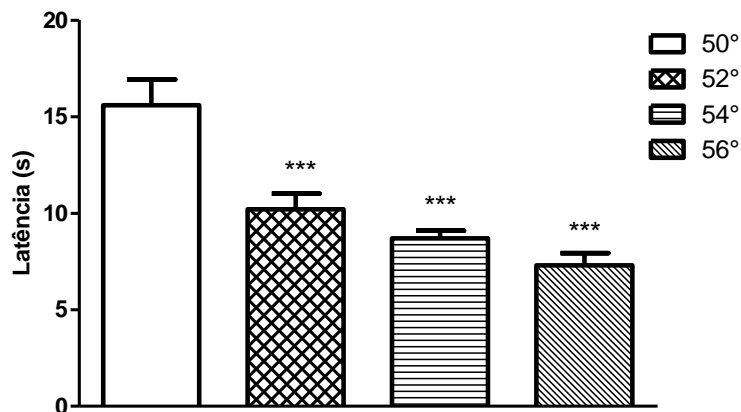


Figura 27 - Efeito induzido por diferentes temperaturas (50°, 52°, 54° ou 56° C) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente. *** Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo avaliado em 50° C ($p < 0,001$). $n = 10$.

5.5 Efeito induzido pela nicotinamida sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente

A maior dose (1000 mg/kg) da nicotinamida inibiu a resposta nociceptiva induzida pelo estímulo térmico de menor intensidade (**Figura 28**), mas não pelo estímulo térmico de maior intensidade (**Figura 29**). Os protocolos experimentais foram validados pelo controle positivo, dipirona.

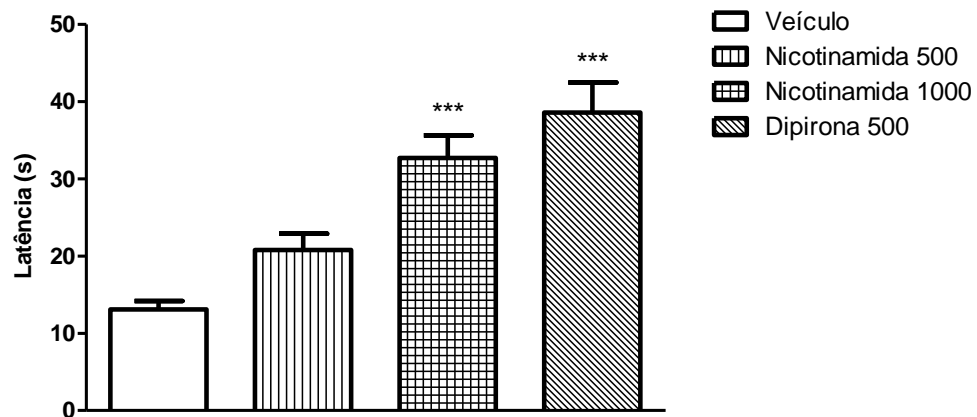


Figura 28 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente (50° C). *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n = 8$.

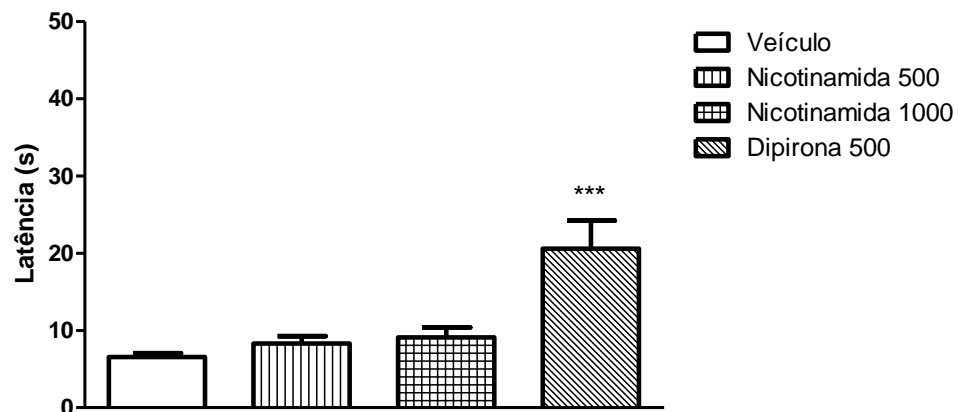


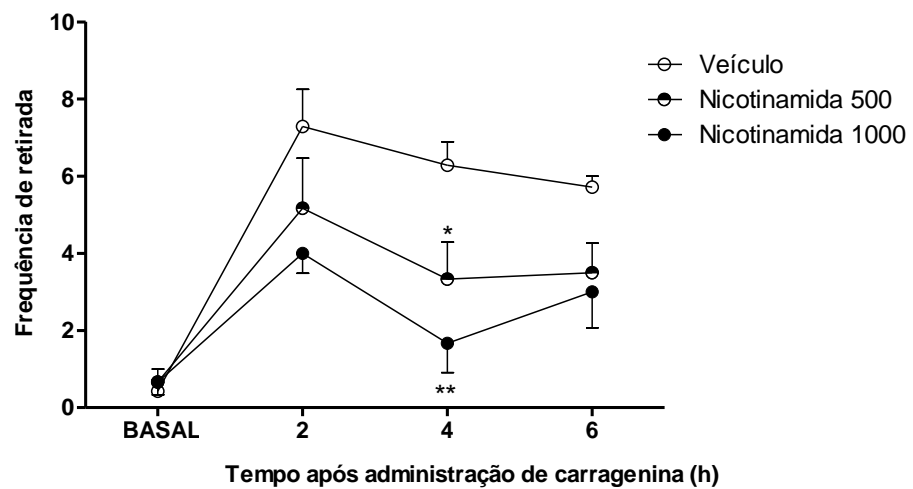
Figura 29 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na placa quente (54° C). *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n = 8$.

5.6 Efeito induzido pela nicotinamida sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina

A nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg) inibiu a alodínia mecânica. A inibição foi mais marcante na quarta hora após a administração de carragenina (**Figura 30**). Como foram realizadas duas administrações de nicotinamida nesse protocolo, foi realizado um protocolo adicional no qual se investigou o efeito induzido pelas duas doses do composto sobre a coordenação motora de camundongos. Esse protocolo teve como

objetivo avaliar se o tratamento com a nicotinamida, em horários correspondentes àqueles usados no protocolo de alodínia mecânica, alteraria a atividade motora dos animais. A maior dose da nicotinamida inibiu a coordenação motora. O protocolo experimental foi validado pelo controle positivo, fenobarbital (**Figura 31**). Assim, os resultados obtidos no modelo de alodínia mecânica só foram validados para a dose de 500 mg/kg.

A



B

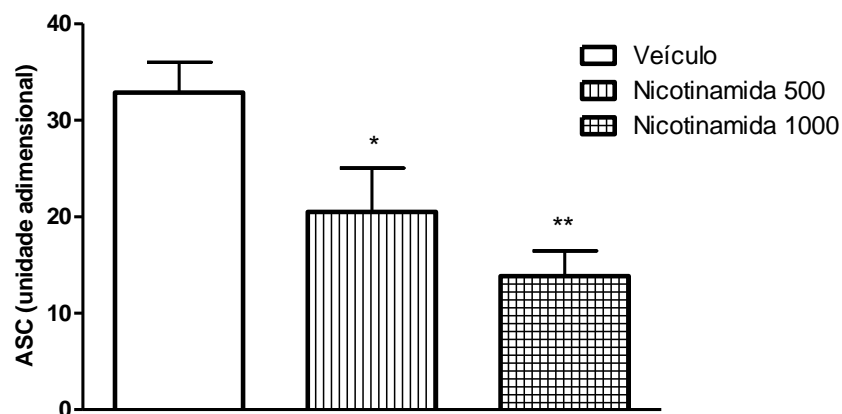


Figura 30 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n = 7-8$.

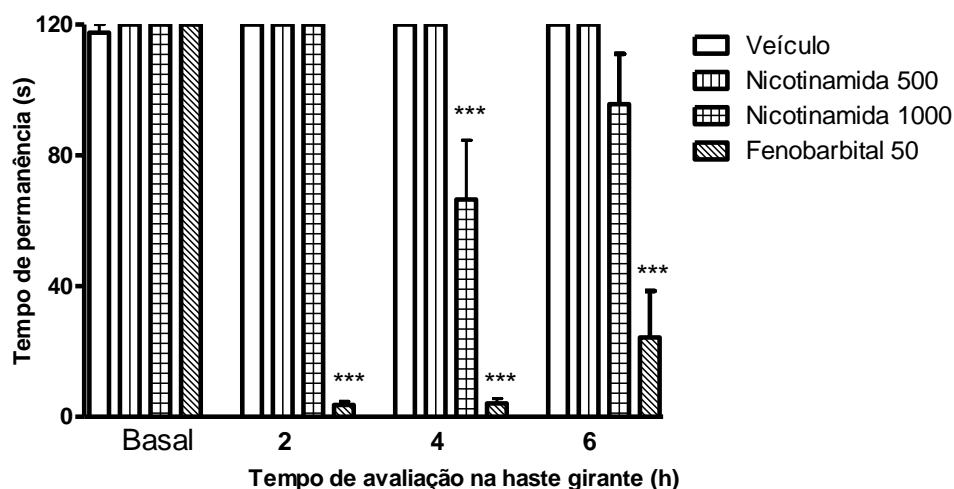


Figura 31 - Efeito induzido pela nicotinamida (500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n = 8$.

5.7 Efeito induzido pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído

O ácido nicotínico, nas doses de 250, 500 ou 1000 mg/kg, inibiu as duas fases da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos (**Figura 32**). Como as doses de 500 ou 1000 mg/kg induziram efeitos semelhantes, foram escolhidas as doses de 250 ou 500 mg/kg para experimentos subsequentes. Mantendo-se essas doses padronizadas, foram realizados vários protocolos para avaliar os efeitos induzidos pelos isômeros do ácido nicotínico. O ácido isonicotínico, nas doses de 250 ou 500 mg/kg, não inibiu a resposta nociceptiva (**Figura 33**). O ácido picolínico, na dose de 500 mg/kg, induziu letalidade. Por isso, as doses foram reduzidas para 62,5 ou 125 mg/kg. Não foram encontrados dados na literatura sobre a dose letal do ácido picolínico. Na dose de 125 mg/kg, o ácido picolínico inibiu as duas fases da resposta nociceptiva induzida por formaldeído (**Figura 34**).

Com o objetivo de validar os resultados obtidos nos protocolos de nocicepção, foram avaliados os efeitos induzidos pelo ácido nicotínico e pelo ácido picolínico sobre a coordenação motora dos animais. O ácido nicotínico (**Figura 35**) ou o ácido picolínico (**Figura 36**) não alteraram o tempo de permanência dos animais na haste girante. O protocolo experimental foi validado pelo controle positivo, fenobarbital.

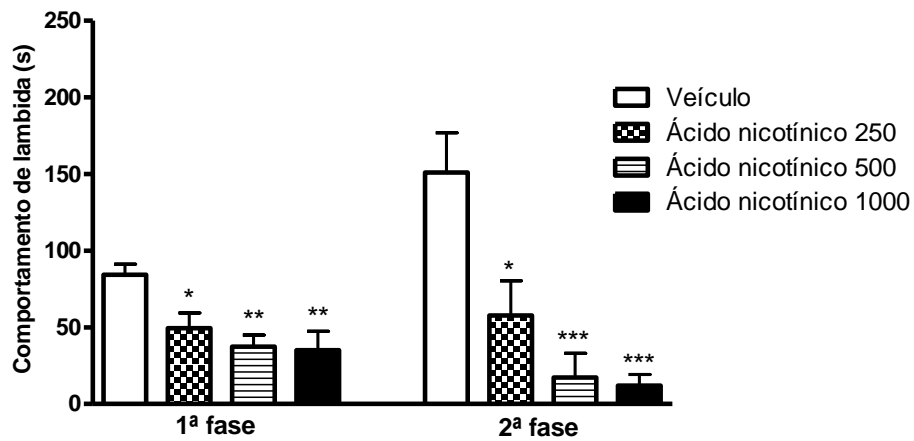


Figure 32 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250, 500 ou 1000 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. *, ** e *** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). $n = 6$.

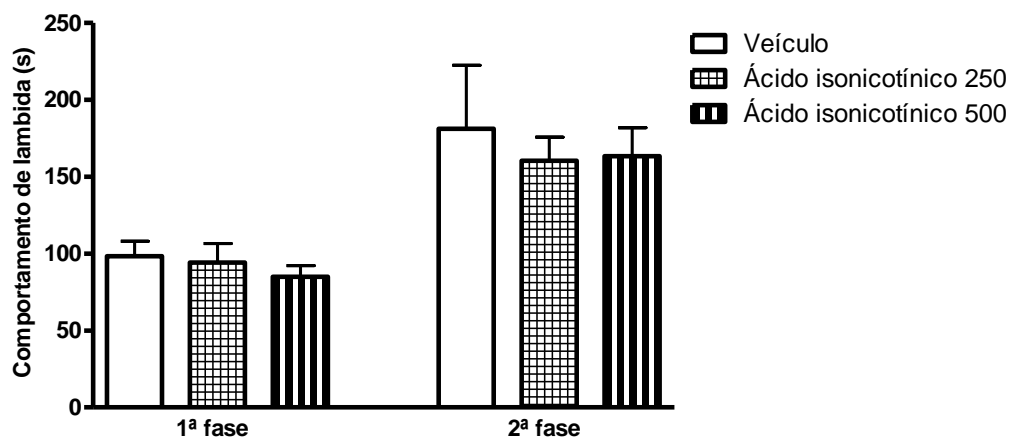


Figura 33 - Efeito induzido pelo ácido isonicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. $n = 8-9$.

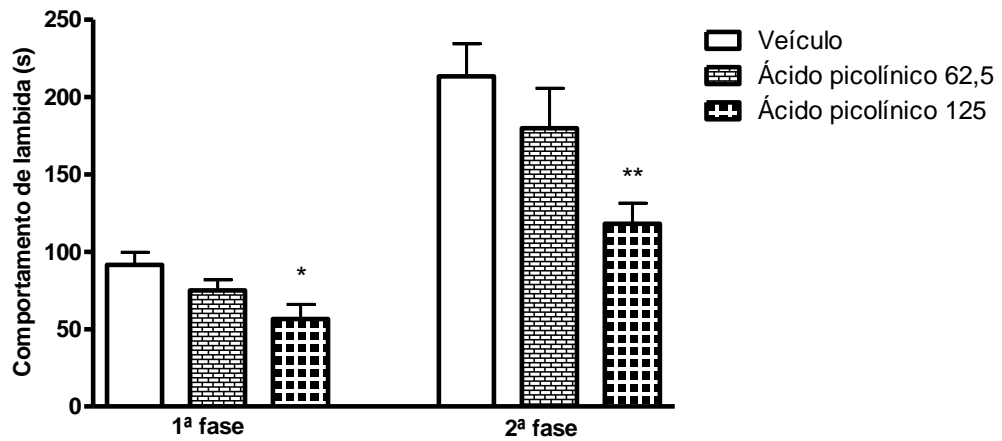


Figura 34 - Efeito induzido pelo ácido picolínico (62,5 ou 125 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o comportamento de lambida de pata induzido por formaldeído em camundongos. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n=9$.

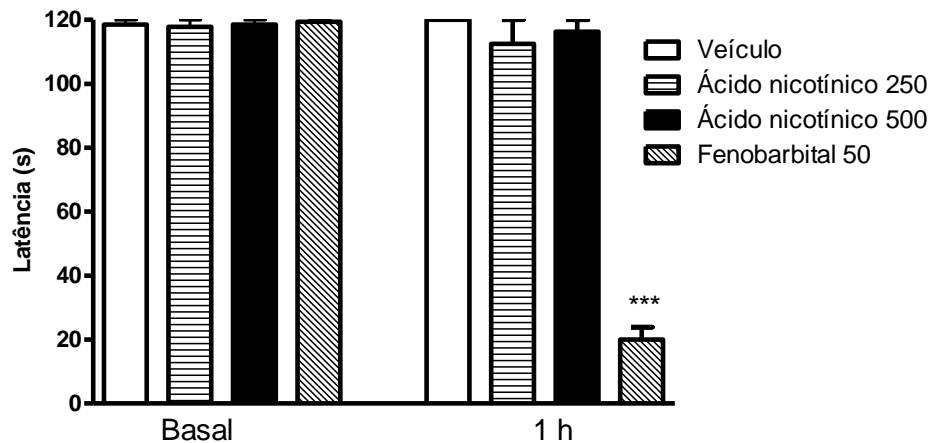


Figura 35 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n=7$.

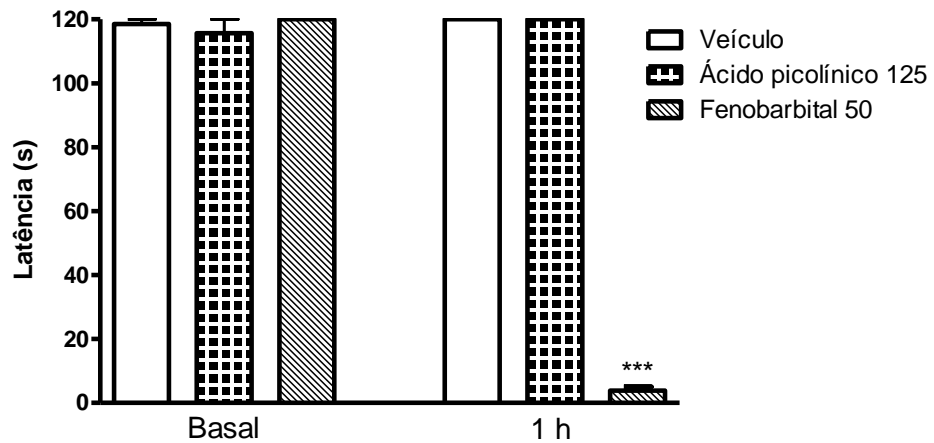
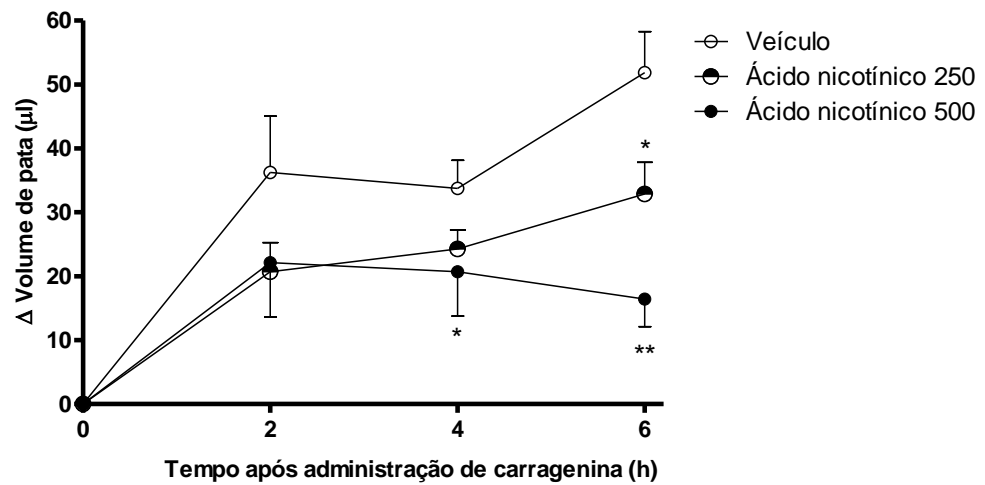


Figura 36 - Efeito induzido pelo ácido picolínico (125 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n = 8$.

5.8 Efeito induzido pelo ácido nicotínico ou pelos seus isômeros sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos

A maior dose (500 mg/kg) do ácido nicotínico inibiu o edema de pata após 4 e 6 h da injeção de carragenina. A menor dose (250 mg/kg) do ácido nicotínico inibiu o edema somente na sexta hora (**Figura 37**). O ácido picolínico (**Figura 38**) ou o ácido isonicotínico (**Figura 39**), nas doses usadas, não inibiram o edema nos intervalos avaliados. Esses dois últimos protocolos foram validados pelo controle positivo, dexametasona.

A



B

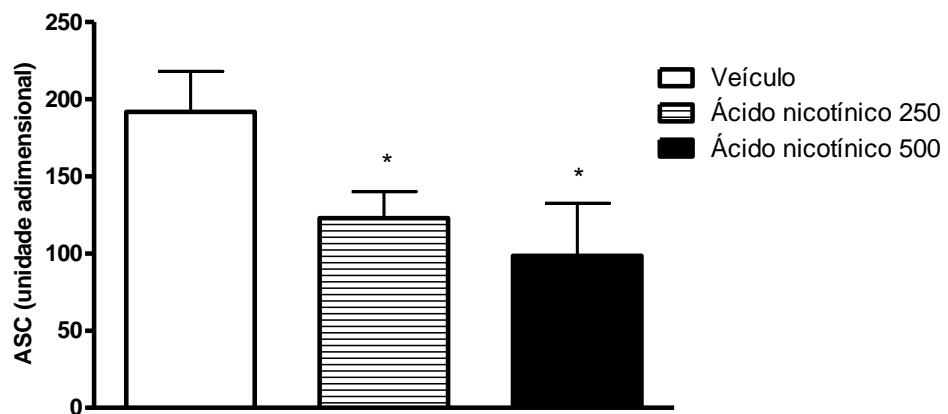
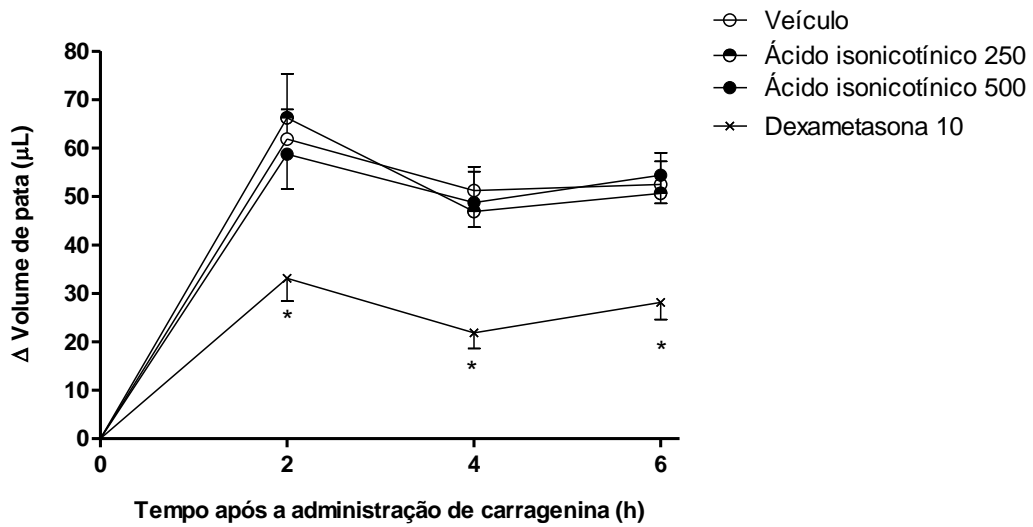


Figura 37 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, - 1 e 3h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, ácido nicotínico 250 e ácido nicotínico 500 = 114 ± 2 , 111 ± 2 e 108 ± 2 μl , respectivamente. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação do grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n = 8$.

A



B

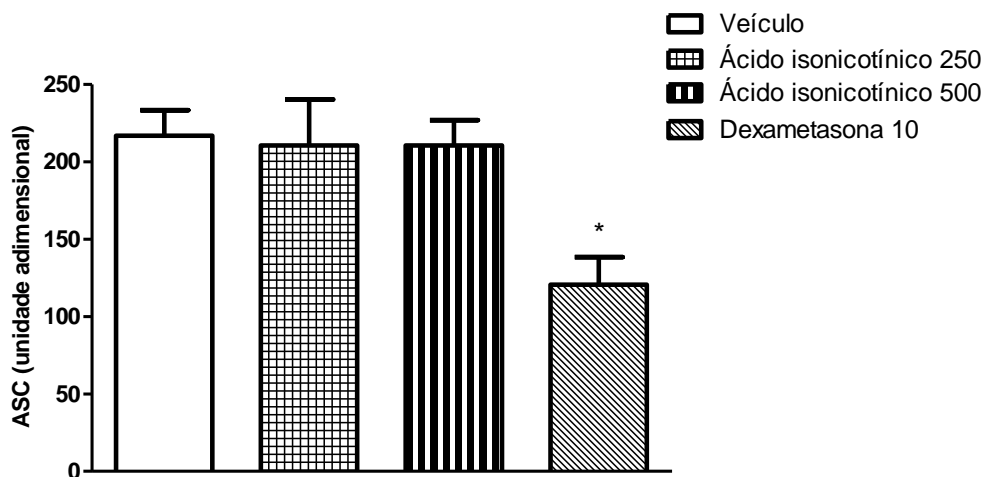
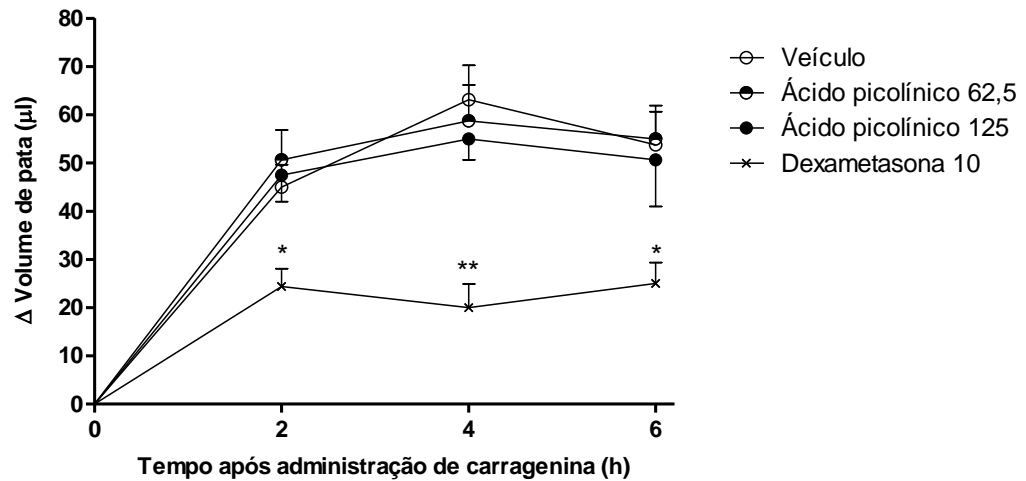


Figura 38 - Efeito induzido pelo ácido isonicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) ou pela dexametasona (10 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, ácido isonicotínico 250, ácido isonicotínico 500 e dexametasona 10 = 94 ± 3 , 95 ± 5 , 97 ± 4 e 93 ± 5 μL , respectivamente. * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). $n=8$.

A



B

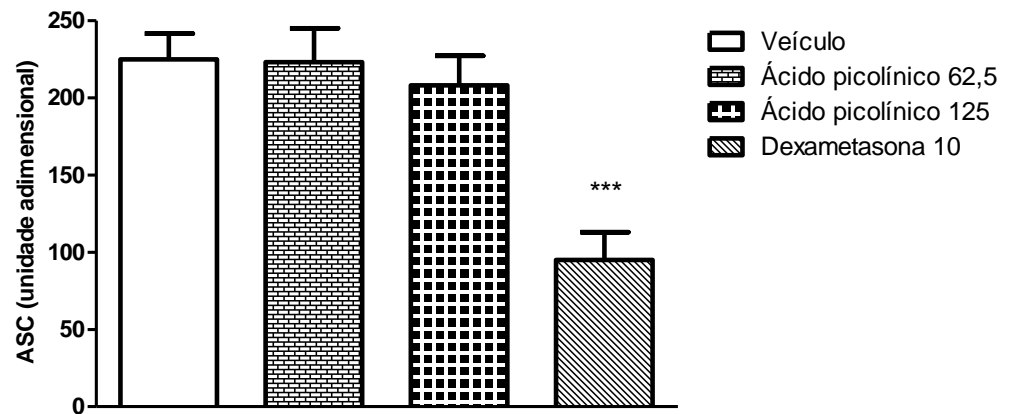


Figura 39 - Efeito induzido pelo ácido picolínico (62,5 ou 125 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) ou pela dexametasona (10 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, ácido picolínico 62,5, ácido picolínico 125 e dexametasona 10 = 106 ± 3 , 104 ± 3 , 105 ± 2 , 107 ± 4 μl , respectivamente. *, ** e *** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). $n = 8$.

5.9 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente

O ácido nicotínico, nas doses usadas, não inibiu a resposta nociceptiva induzida pelo estímulo térmico de menor (**Figura 40**) ou de maior (**Figura 41**) intensidade. Os protocolos experimentais foram validados pelo controle positivo, dipirona.

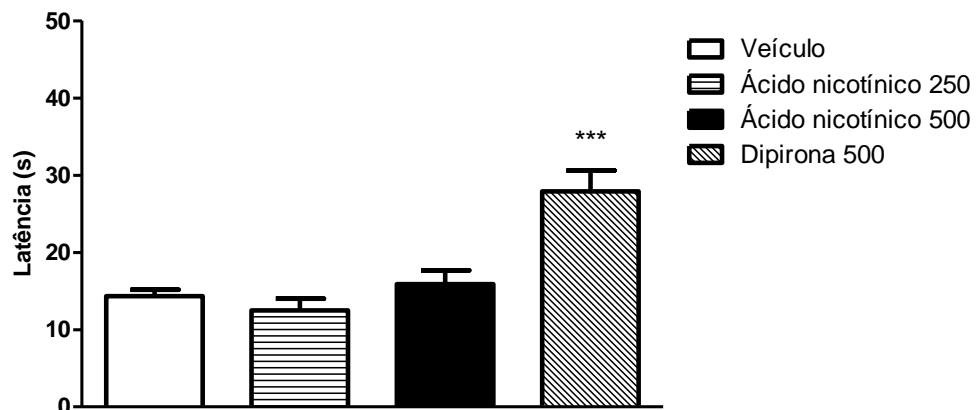


Figura 40 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na placa quente (50°C). *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n=8$.

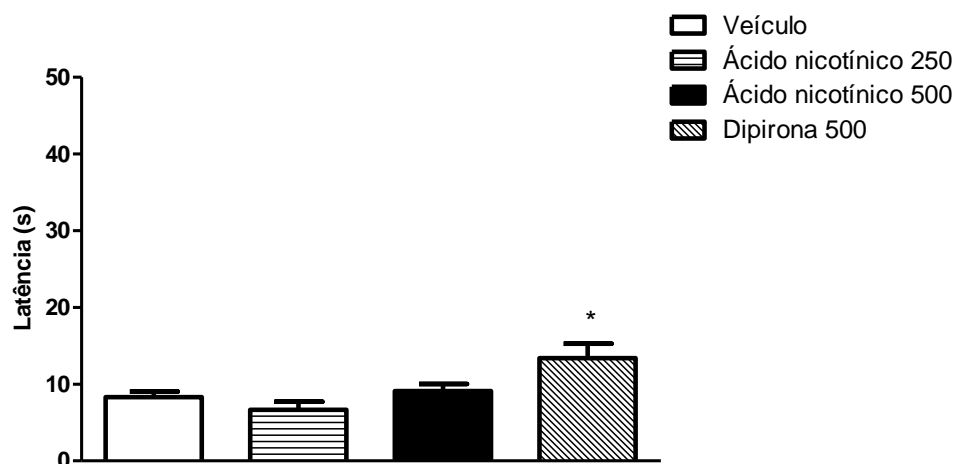
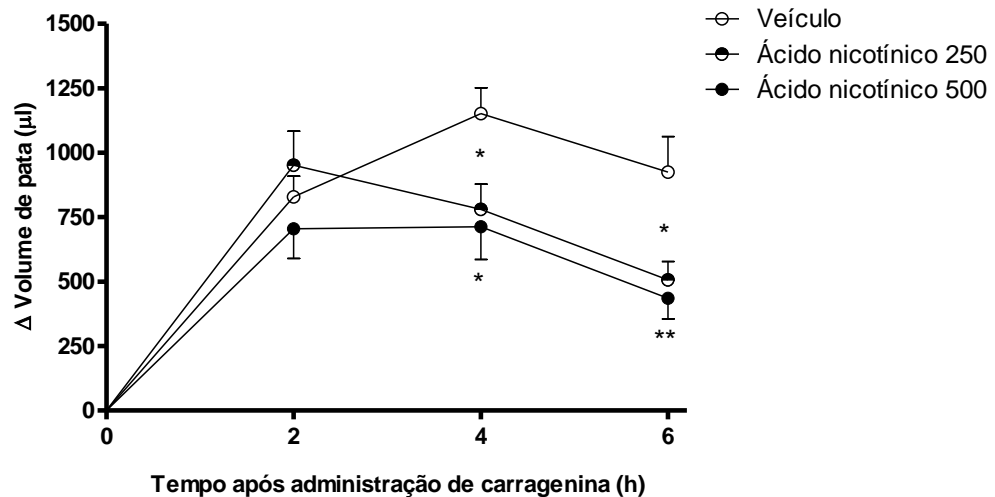


Figura 41 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) ou pela dipirona (500 mg/kg, *p.o.*, - 1 h) sobre o tempo de permanência dos animais na placa quente (54°C). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). $n=8$.

5.10 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos

Conforme mostrado na figura 37, o ácido nicotínico inibiu o edema de pata induzido por carragenina em camundongos. Com o objetivo de verificar se essa inibição também ocorre em outras espécies de animais, foi investigado o efeito induzido pelo ácido nicotínico em ratos. O ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg) inibiu o edema 4 e 6 h após a injeção de carragenina (**Figura 42**).

A



B

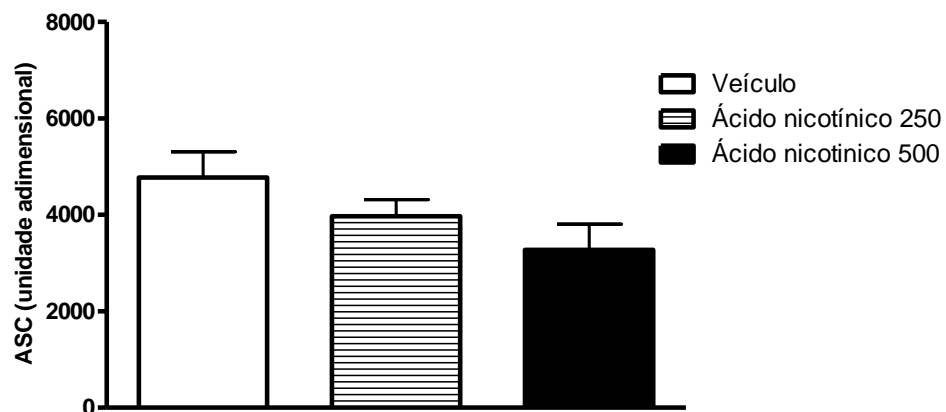
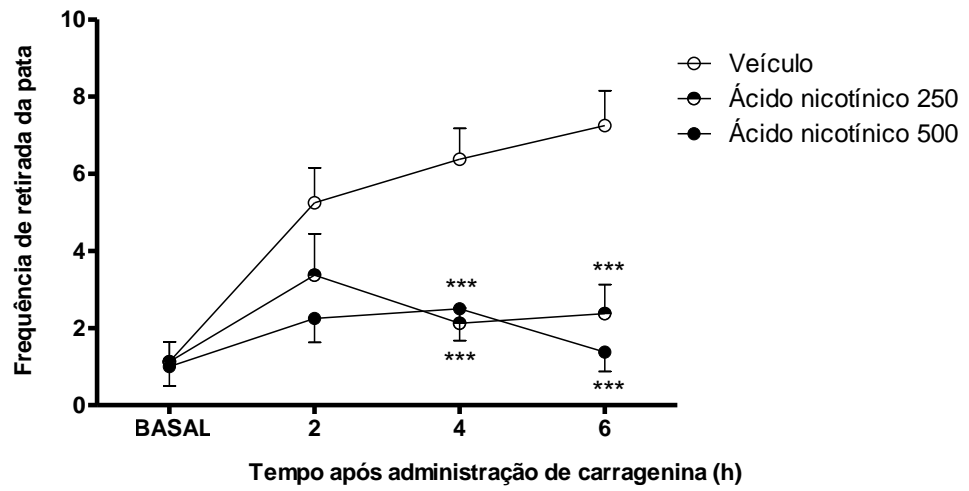


Figura 42 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). Volumes basais: Veículo, ácido nicotínico 250 e ácido nicotínico 500 = 1177 ± 70 , 1183 ± 53 e 1180 ± 36 μ l, respectivamente. * e ** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). $n = 6$.

5.11 Efeito induzido pelo ácido nicotínico sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina

O ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg) inibiu a alodínia mecânica na quarta e sexta hora (**Figura 43**). Como foram realizadas duas administrações do ácido nicotínico nesse protocolo, foi realizado um protocolo adicional no qual se investigou o efeito induzido pelas duas doses do composto sobre a coordenação motora de camundongos. Esse protocolo teve como objetivo avaliar se o tratamento com o ácido nicotínico, em horários correspondentes àqueles usados no protocolo de alodínia mecânica, alteraria a atividade motora dos animais. O ácido nicotínico não inibiu a coordenação motora. O protocolo experimental foi validado pelo controle positivo, fenobarbital (**Figura 44**). Assim, os resultados obtidos no modelo de alodínia mecânica foram validados para as duas doses do ácido nicotínico.

A



B

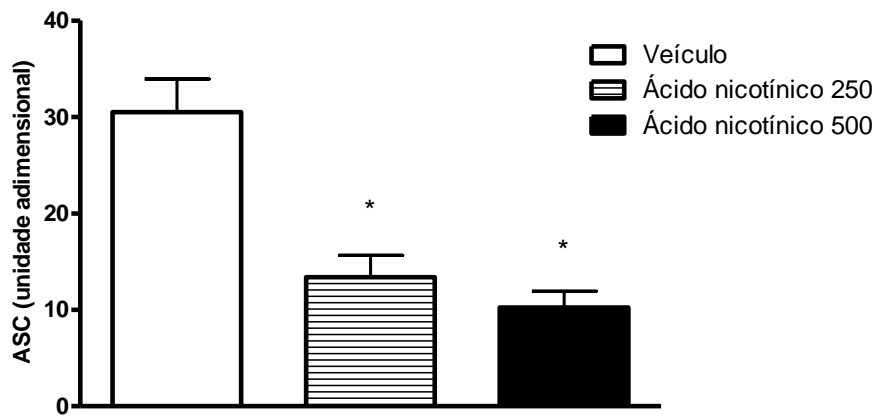


Figura 43 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) sobre a alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos. (A) Curso temporal e (B) área sob a curva (ASC). * e *** indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente). $n = 7-8$.

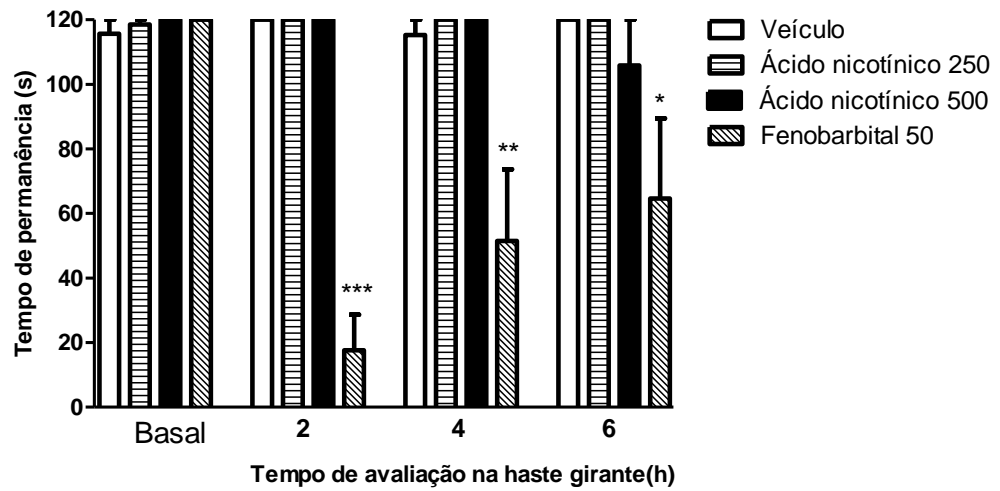


Figura 44 - Efeito induzido pelo ácido nicotínico (250 ou 500 mg/kg, *p.o.*, -1 e 3 h) ou pelo fenobarbital (50 mg/kg, *p.o.*, -1 h) sobre o tempo de permanência dos camundongos na haste girante. *** indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). $n = 7$.

5.12 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Nas tabelas 1 e 2 estão apresentados de forma esquemática os resultados do estudo.

TABELA 1 - Síntese dos resultados da nicotinamida, da isonicotinamida e da picolinamida.

| MODELO | NICOTINAMIDA | ISONICOTINAMIDA | PICOLINAMIDA |
|---|---|---|---|
| Nocicepção: Formaldeído Camundongos | Inibição: 1ª e 2ª fases Dose eficaz: 1000 mg/kg | Inibição: 2ª fase Doses eficazes: 500 e 1000 mg/kg | Inibição: 2ª fase Dose eficaz: 125 mg/kg |
| Incoordenação motora: Haste girante Camundongos | Ausência de efeito | Ausência de efeito | Ausência de efeito |
| Edema: Carragenina Camundongos | Inibição: 2ª, 4ª e 6ª hora Dose eficaz: 1000 mg/kg | Inibição: 2ª hora Dose eficaz: 500 mg/kg 2ª, 4ª e 6ª hora Dose eficaz: 1000 mg/kg | Inibição: 6ª hora Dose eficaz: 125 mg/kg |
| Edema: Carragenina Ratos | Inibição: 4ª e 6ª hora Dose eficaz: 1000 mg/kg | - | - |
| Alodínia Mecânica: Carragenina Ratos | Inibição: 4ª hora Dose eficaz: 500 mg/kg | - | - |
| Incoordenação motora nos intervalos da alodínia mecânica: Haste girante Camundongos | Efeito apresentado: 4ª hora Dose eficaz: 1000 mg/kg | - | - |
| Nocicepção: Placa Quente 50°C Camundongos | Inibição: Dose eficaz: 1000 mg/kg | - | - |
| Nocicepção: Placa Quente 54°C Camundongos | Ausência de efeito | - | - |

TABELA 2 - Síntese dos resultados do ácido nicotínico, do ácido isonicotínico e do ácido picolínico.

| MODELO | ÁCIDO NICOTÍNICO | ÁCIDO ISONICOTÍNICO | ÁCIDO PICOLÍNICO |
|---|---|----------------------------|--|
| Nocicepção: Formaldeído Camundongos | Inibição: 1 ^a e 2 ^a fases Doses eficazes: 250, 500 e 1000 mg/kg | Ausência de efeito | Inibição: 1 ^a e 2 ^a fase Dose eficaz: 125 mg/kg |
| Incoordenação motora: Haste girante Camundongos | Ausência de efeito | Protocolo não realizado | Ausência de efeito |
| Edema: Carragenina Camundongos | Inibição: 6 ^a hora Dose eficaz: 250 mg/kg 4 ^a e 6 ^a hora Doses eficazes: 250 e 500 mg/kg | Ausência de efeito | Ausência de efeito |
| Edema: Carragenina Ratos | Inibição: 4 ^a e 6 ^a hora Doses eficazes: 250 e 500 mg/kg | - | - |
| Alodínia Mecânica: Carragenina Ratos | Inibição: 4 ^a e 6 ^a hora Doses eficazes: 250 e 500 mg/kg | - | - |
| Incoordenação motora nos intervalos da alodínia mecânica: Haste girante Camundongos | Ausência de efeito | - | - |
| Nocicepção: Placa Quente 50°C Camundongos | Ausência de efeito | - | - |
| Nocicepção: Placa Quente 54°C Camundongos | Ausência de efeito | - | - |

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a nicotinamida e o ácido nicotínico apresentam atividades em diferentes modelos experimentais de dor nociceptiva, dor inflamatória e edema. Foi observado também que os isômeros da nicotinamida, a isonicotinamida e a picolinamida, apresentam atividade antinociceptiva e anti-inflamatória e apenas um isômero do ácido nicotínico, o ácido picolínico, apresenta atividade no modelo de dor nociceptiva.

Modelos experimentais de dor nociceptiva (placa quente) e de dor inflamatória (formaldeído e carragenina) foram usados para avaliar a atividade antinociceptiva dos compostos. A resposta nociceptiva induzida por formaldeído é composta por duas fases. A primeira fase começa imediatamente após a injeção, envolve a ativação direta de fibras nociceptivas tipo C e tem duração aproximada de 5 min (TJØLSEN *et al.*, 1992). Diferentes estudos indicam que a interação de formaldeído com receptores pertencentes à família TRP (*transient receptor potential*), TRPA1 (MCNAMARA *et al.*, 2007; KERSTEIN *et al.*, 2009) e TRPV1 (TIAN *et al.*, 2009) pode estar envolvida na ativação dessas fibras nociceptivas. A primeira fase pode ser inibida por analgésicos opióides (SEVOSTIANOVA *et al.*, 2003), fármacos que induzem esse efeito por meio de uma ação predominantemente no SNC.

A segunda fase da resposta nociceptiva começa 15 a 20 min após a injeção de formaldeído e tem duração aproximada de 30 a 60 min, dependendo da espécie do animal usado e da concentração de formaldeído. Essa fase compreende mecanismos centrais, uma vez que ocorre a sensibilização de neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal. Além disso, há o desenvolvimento de resposta inflamatória no local da injeção, com produção de vários mediadores inflamatórios que contribuem para a ativação ou sensibilização das fibras nociceptivas. A segunda fase é inibida por drogas de ação central e também por drogas anti-inflamatórias (TJØLSEN *et al.*, 1992).

A nicotinamida e o ácido nicotínico inibiram a resposta nociceptiva induzida por formaldeído. Embora esses dois compostos tenham inibido ambas as fases, a inibição da segunda fase ocorreu em maior extensão. Além disso, esses compostos

inibiram o edema de pata e a alodínia mecânica induzidos por carragenina, indicando que o seu perfil assemelha-se mais àquele das drogas anti-inflamatórias. Esses dois últimos modelos são tradicionalmente utilizados para a avaliação dessa classe de drogas.

A carragenina induz uma reação inflamatória local que envolve mediadores inflamatórios como bradicinina, histamina, serotonina, eicosanoides, citocinas e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, entre outros (CRUNKHORN & MEACOCK, 1971; FERREIRA *et al.*, 1993; IANARO *et al.*, 1994; SALVEMINI *et al.*, 1996a; SALVEMINI *et al.*, 1996b). Esse estímulo inflamatório também induz a migração de neutrófilos para o local (SALVEMINI *et al.*, 1996a). Essas células, uma vez ativadas, produzem e secretam quimiocinas, citocinas, NO e espécies reativas de oxigênio. No sítio inflamatório, há o aumento da atividade de ciclooxigenase 2 (COX-2) e consequente aumento da produção de PGs (SEIBERT *et al.*, 1994). Na medula espinhal, há a maior expressão de sintase microssomal de PGE₂ (mPGES-1) e COX-2. No cérebro, há o aumento da produção de mediadores como 6-keto-PGF_{1α}, PGD₂, TXB₂, PGF_{2α} e PGE₂, que podem contribuir para a resposta nociceptiva induzida por carragenina (GUAY *et al.*, 2004). Esses mediadores liberados contribuem para o desenvolvimento do edema e da alodínia mecânica induzidos por esse estímulo inflamatório.

Embora os mecanismos bioquímicos responsáveis pelas atividades antinociceptiva e anti-inflamatória da nicotinamida não tenham sido diretamente investigados nesse estudo, vários resultados na literatura permitem sugerir mecanismos ou alvos moleculares relevantes para tais atividades.

A nicotinamida inibe a PARP-1 (UCHIGATA *et al.*, 1982; RADONS *et al.*, 1994), uma enzima envolvida em vários processos inflamatórios (SZABO, 1998). A atividade anti-inflamatória de inibidores de PARP-1 provavelmente está relacionada com a manutenção de concentrações adequadas de NAD⁺, uma coenzima cuja concentração é bastante reduzida após a ativação exarcebada da PARP-1 durante condições inflamatórias ou após lesões de DNA. A depleção de NAD⁺ pode causar várias alterações funcionais e eventual morte celular. Outro fator importante é que a nicotinamida também é precursora de NAD⁺, o que contribui ainda mais para o

aumento das concentrações dessa coenzima. O ácido nicotínico, embora não seja inibidor de PARP-1, pode induzir um efeito anti-inflamatório por um mecanismo que também envolve aumento da concentração de NAD⁺. O ácido nicotínico, assim como a nicotinamida, também é precursor dessa coenzima. Estudos demonstraram que a manutenção de concentração adequada de NAD⁺, por meio da utilização da nicotinamida (RADONS *et al.*, 1994; LIU *et al.*, 2008) ou do ácido nicotínico (NAGAI *et al.*, 1994), atenua a lesão celular.

A PARP-1 também atua como coativador do NF-κB, um fator de transcrição que regula a produção de NO, citocinas e proteases inflamatórias. Esse fator pode estar envolvido na gênese de várias desordens, entre elas o diabetes mellitus tipo 1 (HASSA & HOTTIGER, 2002; SZABO, 2005) e lesões neuronais (KAUPPINEN & SWANSON, 2007). Animais deficientes de PARP-1 apresentam menor expressão de NF-κB, redução na produção de citocinas e de outros mediadores inflamatórios como NO, TNF-α e IFN-γ (OLIVER *et al.*, 1999).

Estudos demonstraram que a nicotinamida diminui a ativação de NF-κB (CROWLEY *et al.*, 2000; GRANGE *et al.*, 2009; PERO *et al.*, 1999) e a produção de citocinas inflamatórias como IL-1β, TNF-α (FUKUZAWA *et al.*, 1997), IL-6, IL-8 (UNGERSTEDT *et al.*, 2003) e, também, eicosanoides como PGE₂ (CUZZOCREA *et al.*, 1999b). A nicotinamida, possivelmente, por meio de um ou mais dos mecanismos acima citados, diminui a hipotensão sistêmica e a infiltração de leucócitos induzidas por lipopolissacarídeo (LPS) (KAO *et al.*, 2007). Outros compostos similares à nicotinamida e que também inibem a PARP-1 apresentam atividade anti-inflamatória. Por exemplo, a 3-aminobenzamida inibe a migração celular, a inflamação sistêmica e a falência múltipla de órgãos induzidos por zimosan, além de inibir o edema de pata induzido por carragenina em ratos (SZABO *et al.*, 1997).

É provável que as atividades antiedematogênica e antinociceptiva da nicotinamida sejam decorrentes, em parte, da inibição da migração de neutrófilos. Foi demonstrado que a nicotinamida inibe a migração de neutrófilos em edema de pata induzido por zimosan (CUZZOCREA *et al.*, 1999a). Os neutrófilos exercem um papel crucial na resposta imune inata, amplificando o processo inflamatório agudo pela

maior produção e liberação de mediadores inflamatórios. Portanto, a diminuição do número de neutrófilos reduz a duração e a intensidade da resposta inflamatória, como observado no modelo de lesão pulmonar induzida por LPS em ratos (NAGAI *et al.*, 1994). Também há evidências de que os neutrófilos são importantes para a resposta nociceptiva induzida por estímulos inflamatórios, uma vez que a hiperalgesia mecânica induzida pela injeção i.pl. de citocinas em ratos depende da presença dessas células (CUNHA *et al.*, 2008).

A redução do número de neutrófilos no sítio inflamatório também poderia contribuir para a atividade anti-inflamatória do ácido nicotínico. Foi demonstrado que essas células expressam o receptor GPR109A, um alvo molecular do ácido nicotínico, e que a sua longevidade é aumentada por estímulos inflamatórios que elevam a produção de AMPc (ROSSI *et al.*, 1995). Por sua vez, o ácido nicotínico induz apoptose de neutrófilos, sendo que essa resposta está associada à redução do conteúdo de AMPc (KOSTYLINA *et al.*, 2008). A expressão de GPR109A também foi demonstrada em monócitos e macrófagos, indicando que essas células também podem ser alvos do ácido nicotínico (KNOWLES *et al.*, 2006; SCHAUB *et al.*, 2001). De forma semelhante à nicotinamida, o ácido nicotínico diminui a ativação de NF- κ B (CROWLEY *et al.*, 2000; GANJI *et al.*, 2009), o que também poderia contribuir para a sua atividade anti-inflamatória.

As atividades anti-inflamatória e antinociceptiva do ácido nicotínico também podem ser dependentes dos receptores de ativadores da proliferação de peroxissomos gama (PPAR γ). O ácido nicotínico aumenta a expressão de PPAR γ e a secreção de 15-desoxi- Δ prostaglandina J2 (15d-PGJ2), um agonista endógeno desse receptor (KNOWLES *et al.*, 2006; ZHAO *et al.*, 2008). Essa classe de receptores pertence a uma família de receptores nucleares que regulam a expressão de genes envolvidos em diferentes fenômenos como metabolismo, diferenciação celular e inflamação (CUNARD *et al.*, 2002; MORAES *et al.*, 2006). Foi demonstrado que a ativação desse receptor por 15d-PGJ2 (JIANG *et al.*, 1998; NAPIMOGA *et al.*, 2008; PENADOS-SANTOS *et al.*, 2009) ou por agonistas sintéticos induz efeitos anti-inflamatório e antinociceptivo (CUZZOCREA *et al.*, 2003; JIANG *et al.*, 1998; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Apesar da nicotinamida e do ácido nicotínico apresentarem um perfil mais semelhante àquele dos fármacos anti-inflamatórios, a inibição da primeira fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído indica também que os dois compostos podem agir por mecanismos não relacionados à inibição do processo inflamatório. Foi demonstrado que a ativação de NF- κ B na medula espinhal facilita o processamento nociceptivo e que animais deficientes de NF- κ B apresentam a primeira e a segunda fases da resposta nociceptiva induzida por formaldeído inibidas (NIEDERBERGER *et al.*, 2007). Assim, a inibição da primeira fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em animais tratados com a nicotinamida ou com o ácido nicotínico pode envolver a diminuição da ativação de NF- κ B por esses compostos (GANJI *et al.*, 2009; PERO *et al.*, 1999).

Uma vez que a nicotinamida e o ácido nicotínico inibiram a primeira fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído, indicando que esses compostos também podem apresentar uma atividade antinoceptiva não relacionada à inibição do processo inflamatório, foi investigado se esses compostos também apresentam esse efeito em um modelo experimental de dor nociceptiva no qual o comportamento nociceptivo induzido por calor ocorre em poucos segundos (LE BARS *et al.*, 2001). Diferentes estudos indicam que a interação do estímulo térmico com receptores pertencentes à família TRP (PATAPOUTIAN *et al.*, 2009) como TRPV1 (CATERINA *et al.*, 1997), TRPV2 (CATERINA *et al.*, 1999) e TRPV3 (XU *et al.*, 2002) pode estar envolvida na ativação das fibras nociceptivas.

Analgésicos que atuam, principalmente, por meio de mecanismos centrais, como os opioides, inibem a resposta nociceptiva induzida por calor. A magnitude do efeito antinociceptivo pode variar conforme a droga utilizada, a sua dose e a intensidade do estímulo térmico. Assim, foi demonstrado que o efeito induzido pela morfina, embora em magnitudes diferentes, é observado em temperaturas variando de 49° a 56°C (FISCHER *et al.*, 2008; MORGAN *et al.*, 2006; VERMEIRSCH & MEERT, 2004). Por outro lado, o efeito induzido por outros analgésicos opioides, como a buprenorfina e a dezocina, é observado em protocolos nos quais foi usado a temperatura de 53°, mas não de 56°C (FISCHER *et al.*, 2008). A nicotinamida também apresentou esse perfil, uma vez que induziu o aumento da latência da resposta nociceptiva dos camundongos quando submetidos ao estímulo térmico de

baixa (50°C), mas não de alta (54°C) intensidade. Esses resultados, avaliados de forma conjunta, indicam que há maior probabilidade de demonstrar a atividade antinociceptiva de uma droga em um modelo experimental de dor nociceptiva quando se usa um estímulo térmico de baixa intensidade (PLONE *et al.*, 1996).

Embora a nicotinamida e o ácido nicotínico tenham apresentado perfis qualitativamente semelhantes nos modelos de dor e edema inflamatórios, esses compostos diferiram quando avaliados no modelo da resposta nociceptiva induzida por calor. Assim, outros mecanismos não relacionados à inibição do processo inflamatório poderiam contribuir para a atividade antinociceptiva dos compostos investigados em modelos de dor nociceptiva. Outros fármacos, como o meloxicano e o diclofenaco, apresentam o mesmo perfil do ácido nicotínico, ou seja, inibem a primeira e a segunda fases da resposta nociceptiva induzida por formaldeído, mas não por calor (SANTOS *et al.*, 1998).

A avaliação dos efeitos induzidos pelos isômeros da nicotinamida e do ácido nicotínico sobre a resposta nociceptiva induzida por formaldeído e sobre o edema de pata induzido por carragenina estabeleceu como a posição da cadeia lateral ligada ao anel piridínico pode influenciar as atividades desses compostos. Várias análises físico-químicas demonstraram que esses compostos diferem em suas interações eletrostáticas e estéricas (BORBA *et al.*, 2008; SELIGER *et al.*, 2006; 2008), o que pode resultar também em diferentes respostas no meio biológico. Tais diferenças foram claramente demonstradas pela letalidade induzida por doses mais elevadas da picolinamida e do ácido picolínico, ambos possuindo a cadeia lateral na posição *orto* ligada ao anel piridínico, mas não por doses equivalentes da nicotinamida e do ácido nicotínico.

Os isômeros da nicotinamida, a picolinamida e a isonicotinamida, também são inibidores de PARP-1 (GRIFFIN *et al.*, 1995). A inibição de PARP-1 pela picolinamida (UCHIGATA *et al.*, 1982) e pela isonicotinamida (ITOH *et al.*, 1984) é maior quando comparada com aquela induzida pela nicotinamida. Possivelmente, essa diferença contribui para a observação de que a picolinamida inibe a resposta nociceptiva e o edema de pata em dose menor do que aquelas de nicotinamida e isonicotinamida. Essa diferença também pode contribuir para a observação de que

menor dose da isonicotinamida, quando comparada com aquelas de nicotinamida, inibiu a resposta nociceptiva e o edema de pata.

Embora os isômeros da nicotinamida, a picolinamida e a isonicotinamida, não sejam precursores de NAD^+ , a inibição da PARP induzida por esses compostos (ITOH *et al.*, 1984; UCHIGATA *et al.*, 1982) pode resultar na manutenção de concentrações adequadas da coenzima. Assim, a nicotinamida e os seus isômeros podem diferir em relação aos mecanismos que contribuem para a manutenção das concentrações adequadas de NAD^+ , ou seja, a nicotinamida poderia agir de formas direta e indireta, enquanto os isômeros agiriam de forma indireta. É possível também que o efeito induzido pela nicotinamida e pelos seus isômeros não seja dependente de NAD^+ . Essa possibilidade é reforçada pela observação de que o ácido picolínico, um isômero do ácido nicotínico, também induz antinocicepção, sendo que entre esses dois compostos, apenas o ácido nicotínico é precursor de NAD^+ .

Não se sabe se os isômeros do ácido nicotínico, o ácido picolínico e o ácido isonicotínico, interagem com o receptor GPR 109A. Entretanto, foi demonstrado que o ácido picolínico inibiu a ativação de interneurônios espinhais induzida por glutamato (TONOHIRO *et al.*, 1990) e induziu efeito antinociceptivo nos modelos de placa quente e retirada de cauda (HEYLIGER *et al.*, 1998). É possível que o efeito inibitório induzido pelo ácido picolínico sobre as duas fases da resposta nociceptiva induzida por formaldeído esteja associada à inibição do processamento nociceptivo em estruturas do SNC. O perfil apresentado pelo ácido picolínico assemelha-se mais àquele de fármacos de ação central, uma vez que esse composto não inibiu o edema de pata induzido por carragenina.

Foi demonstrado que a nicotinamida e o ácido nicotínico inibem convulsões induzidas por pentilenetetrazol e quinurenina, sugerindo possível efeito depressor central (LAPIN, 1981). Entretanto, esses compostos, juntamente com a picolinamida, a isonicotinamida e o ácido picolínico não induziram incoordenação motora ou diminuição do tônus muscular que pudesse comprometer a expressão do comportamento nociceptivo nos modelos utilizados, o que valida a atividade antinociceptiva atribuída aos mesmos. Fármacos como os analgésicos opioides (MEERT & VERMEIRSCH, 2005) e os antiepilépticos (KAYSER & CHRISTENSEN,

2000), que induzem efeito depressor central, também podem apresentar atividade antinociceptiva sem associação com comprometimento motor.

Concluindo, os resultados do presente estudo mostraram as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória da vitamina B₃. Além disso, diferentes perfis de atividade foram demonstrados pela primeira vez nos modelos experimentais de dor e inflamação para os isômeros de posição da nicotinamida e do ácido nicotínico. A caracterização dessas novas funções para a vitamina B₃ é promissora para a realização de estudos clínicos que avaliem o seu uso em condições patológicas que não estão associadas a sua deficiência e a investigação dos mecanismos de ação envolvidos, principalmente, pelos diferentes perfis de atividade apresentados pelos seus isômeros. Os resultados do presente estudo também contribuem para a validação da abordagem em que envolve a busca de novas funções para fármacos já aprovados para uso clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSHEIKH-ALI, A. A.; KARAS, R. H. **The safety of niacin in the US Food and Drug Administration adverse event reporting database.** Am. J. Cardiol., New York, v. 101, n. 8A, p. 9-13, apr. 2008.

ALTSCHUL, R.; HOFFER, A.; STEPHEN J.D. **Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man.** Arch. Biochem., New York, v. 54, n. 2, p. 558-559, feb. 1955.

AXELROD, A. E.; SPIES, T. D.; ELVEHJEM, C. A. **The effect of a nicotinic acid deficiency upon the coenzyme I content of the human erythrocyte and muscle.** J. Biol. Chem., Baltimore, p. 667-676, dec. 1940.

BARTOSZYK, G.D.; WILD, A. **Antinociceptive effects of pyridoxine, thiamine, and cyanocobalamin in rats.** Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, v. 585, p. 473-476, 1989.

BENYO, Z.; GILLE, A.; KERO, J.; CSIKY, M.; SUCHANKOVA, M. C.; NUSING, R. M.; MOERS, A.; PFEFFER, K.; OFFERMANN, S. **GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing.** J. Clin. Invest., New Haven, v. 115, n. 12, p. 3634-3640, dec. 2005.

BENYO, Z.; GILLE, A.; BENNETT, C. L.; CLAUSEN, B. E.; OFFERMANN, S. **Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells.** Mol. Pharmacol., New York, v. 70, n. 6, p. 1844-1849, dec. 2006.

BERTOLLO, C. M.; OLIVEIRA, A. C. P.; ROCHA, L. T. S.; COSTA, K. A.; NASCIMENTO JR., E. B.; COELHO, M. M. **Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different experimental models.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 547, p.184–191, jul. 2006.

BIEGANOWSKI, P.; BRENNER, C. **Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans.** Cell, Cambridge, v. 117, n. 4, p. 495-502, may 2004.

BODOR, E. T.; OFFERMANN, S. **Nicotinic acid: an old drug with a promising future.** Br. J. Pharmacol., London, v. 153, p. 68-75, mar. 2008.

BOGAN, K. L.; BRENNER, C. **Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition.** Annu. Rev. Nutr., California, v. 28, p. 115-130, jul. 2008.

BORBA, A.; GOMEZ-ZAVAGLIA, A.; FAUSTO, R. **Molecular structure, vibrational spectra, quantum chemical calculations and photochemistry of**

picolinamide and isonicotinamide isolated in cryogenic inert matrixes and in the neat low-temperature solid phases. J. Phys. Chem. A., Washington, v. 112, n. 1, p. 45-57, jan. 2008.

BUXTON, I. L. O. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics. The dynamics of drugs absorption, distribution, action, and elimination.** In: BRUNTON L.L.; LAZO J.S.; PARKER K.L. (Eds.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2005. chap. 1, p. 1-39.

CARLSON, L. A. **Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review.** J. Intern. Med., Oxford, v. 258, n. 2, p. 94-114, aug. 2005.

CATERINA, M. J.; ROSEN, T. A.; TOMINAGA, M.; BRAKE, A. J.; JULIUS, D. **A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat.** Nature, London, v. 398, n. 6726, p. 436-441, apr. 1999.

CATERINA, M. J.; SCHUMACHER, M. A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T. A.; LEVINE, J. D.; JULIUS, D. **The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway.** Nature, London, v. 389, n. 6653, p. 816-824, oct. 1997.

CHENG, K.; WU, T. J.; WU, K. K.; STURINO, C.; METTERS, K.; GOTTESDIENER, K.; WRIGHT, S. D.; WANG, Z.; O'NEILL, G.; LAI, E.; WATERS, M. G. **Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans.** Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Washington, v. 103, n. 17, p. 6682-6687, apr. 2006.

CHONG, C. R.; SULLIVAN, D. J., JR. **New uses for old drugs.** Nature, London, v. 448, n. 7154, p. 645-646, aug. 2007.

COCKHILL, J.; JHAMANDAS, K.; BOEGMAN, R. J.; BENINGER, R. J. **Action of picolinic acid and structurally related pyridine carboxylic acids on quinolinic acid-induced cortical cholinergic damage.** Brain Res., Amsterdam, v. 599, n. 1, p. 57-63, jul. 1992.

COLLINS, T. **Acute and chronic inflammation.** In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T (Eds.). Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1999. chap. 3, p. 50-88.

CROWLEY, C. L.; PAYNE, C. M.; BERNSTEIN, H.; BERNSTEIN, C.; ROE, D. **The NAD⁺ precursors, nicotinic acid and nicotinamide protect cells against apoptosis induced by a multiple stress inducer, deoxycholate.** Cell Death Differ., London, v. 7, n. 3, p. 314-326, mar. 2000.

CRUNKHORN, P.; MEACOCK, S. C. **Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin.** Br. J. Pharmacol., London, v. 42, n. 3, p. 392-402, jul. 1971.

CUNARD, R.; RICOTE, M.; DICAMPLI, D.; ARCHER, D. C.; KAHN, D. A.; GLASS, C. K.; KELLY, C. J. **Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors**. J. Immunol., Baltimore, v. 168, n. 6, p. 2795-2802, mar. 2002.

CUNHA, T. M.; VERRI, W. A., JR.; SCHIVO, I. R.; NAPIMOGA, M. H.; PARADA, C. A.; POOLE, S.; TEIXEIRA, M. M.; FERREIRA, S. H.; CUNHA, F. Q. **Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception**. J. Leukoc. Biol., New York, v. 83, n. 4, p. 824-832, apr. 2008.

CUZZOCREA, S.; COSTANTINO, G.; ZINGARELLI, B.; CAPUTI, A. P. **Protective effects of poly (ADP-ribose) synthase inhibitors in zymosan-activated plasma induced paw edema**. Life Sci., Oxford, v. 65, n. 9, p. 957-964, jul. 1999a.

CUZZOCREA, S.; SAUTEBIN, L.; COSTANTINO, G.; ROMBOLA, L.; MAZZON, E.; CAPUTI, A. P. **Regulation of prostaglandin production by inhibition of poly (ADP-ribose) synthase in carrageenan-induced pleurisy**. Life Sci., Oxford, v. 65, n. 12, p. 1297-1304, aug. 1999b.

CUZZOCREA, S.; MAZZON, E.; DUGO, L.; PATEL, N. S.; SERRAINO, I.; DI PAOLA, R.; GENOVESE, T.; BRITTI, D.; DE MAIO, M.; CAPUTI, A. P.; THIEMERMANN, C. **Reduction in the evolution of murine type II collagen-induced arthritis by treatment with rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma**. Arthritis Rheum., Atlanta, v. 48, n. 12, p. 3544-3556, dec. 2003.

DUNHAM, N.W.; MIYA, T.S. **A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice**. J. Am. Pharm. Assoc., Baltimore, v. 46, n. 3, p. 208-209, mar. 1957.

EDDY, N.B. & LEIMBACH, D. Synthetic analgesics II. **Dithienylbutenyl-and dithienylbutylamines**. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, v. 107, n. 3, p. 385-393, mar. 1953.

ELVEHJEM, C. A.; MADDEN, R. J.; STRONG, F. M.; WOOLLEY D. W. **The isolation and identification of the anti-black tongue factor**. J. Biol. Chem. Baltimore, p. 137-149, dec. 1937.

FERREIRA, S. H.; LORENZETTI, B. B.; POOLE, S. **Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia**. Br. J. Pharmacol., London, v. 110, n. 3, p. 1227-31, nov. 1993.

FISCHER, B. D.; MILLER, L. L.; HENRY, F. E.; PICKER, M. J.; DYKSTRA, L. A. **Increased efficacy of micro-opioid agonist-induced antinociception by metabotropic glutamate receptor antagonists in C57BL/6 mice: comparison with (-)-6-phosphonomethyl-deca-hydroisoquinoline-3-carboxylic acid (LY235959)**. Psychopharmacology, Berlin, v. 198, n. 2, p. 271-278, jun. 2008.

FRANÇA, D.S.; SOUZA, A.L.S.; ALMEIDA, K.R.; DOLABELLA, S.S.; MARTINELLI, C.; COELHO, M.M. **B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 421, n. 3, p. 157-164, jun. 2001.

FUKUZAWA, M.; SATOH, J.; MUTO, G.; MUTO, Y.; NISHIMURA, S.; MIYAGUCHI, S.; QIANG, X. L.; TOYOTA, T. **Inhibitory effect of nicotinamide on in vitro and in vivo production of tumor necrosis factor-alpha.** Immunol. Lett., Amsterdam, v. 59, n. 1, p. 7-11, oct. 1997.

GALE, E. A.; BINGLEY, P. J.; EMMETT, C. L.; COLLIER, T. **European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes.** Lancet, London, v. 363, n. 9413, p. 925-931, mar. 2004.

GANJI, S. H.; QIN, S.; ZHANG, L.; KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. **Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells.** Atherosclerosis, Amsterdam, v. 202, n. 1, p. 68-75, jan. 2009.

GOLDBERGER, J. **The etiology of pellagra. The significance of certain epidemiological observations with respect thereto.** Public. Health Rep., Rockville, v. 90, n. 4, p. 373-375, jul.- aug. 1975.

GOLDBERGER, J.; WHEELER G. A. **The experimental production of pellagra in human subjects by means of diet.** In: TERRIS M. (Ed.). Goldberger on Pellagra. New York: Louisiana State University Press, 1964. chap. 5, p.54-94. Disponível em: <<http://www.columbia.edu/itc/history/rothman/COL476I0224.pdf>>. Acesso em: 05 dez. 2009.

GORDON, C.J. **Thermal biology of the laboratory rat.** Physiol. Behav., Oxford, v. 47, n. 5, p. 963-991, may. 1990.

GRANGE, P. A.; RAINGEAUD, J.; CALVEZ, V.; DUPIN, N. **Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kB and MAPK pathways.** J. Dermatol. Sci., Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 106-112, nov. 2009.

GRIFFIN, R. J.; CURTIN, N. J.; NEWELL, D. R.; GOLDING, B. T.; DURKACZ, B. W.; CALVERT, A. H. **The role of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase as resistance-modifying agents in cancer therapy.** Biochimie, Paris, v. 77, n. 6, p. 408-22, feb. 1995.

GUAY, J.; BATEMAN, K.; GORDON, R.; MANCINI, J.; RIENDEAU, D. **Carrageenan-induced paw edema in rat elicits a predominant prostaglandin E2 (PGE2) response in the central nervous system associated with the induction of microsomal PGE2 synthase-1.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 279, n. 23, p. 24866-24872, jun. 2004.

GYORGY, P. **Reminiscences on the discovery and significance of some of the B vitamins.** J. Nutr., Bethesda, v. 91, n. 2, suppl. 1, p. 5-9, feb. 1967.

HASSA, P. O.; HOTTIGER, M. O. **The functional role of poly(ADP-ribose)polymerase 1 as novel coactivator of NF-kappaB in inflammatory disorders.** Cell. Mol. Life Sci., Switzerland, v. 59, n. 9, p. 1534-53, sep. 2002.

HEGYI, J.; SCHWARTZ, R. A.; HEGYI, V. **Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea.** Int. J. Dermatol., New Jersey, v. 43, n. 1, p. 1-5, jan. 2004.

HEYLIGER, S. O.; GOODMAN, C. B.; NGONG, J. M.; SOLIMAN, K. F. **The analgesic effects of tryptophan and its metabolites in the rat.** Pharmacol. Res., London, v. 38, n. 4, p. 243-50, oct. 1998.

HOANE, M. R.; AKSTULEWICZ, S. L.; TOPPEN, J. **Treatment with vitamin B₃ improves functional recovery and reduces GFAP expression following traumatic brain injury in the rat.** J. Neurotrauma, New York, v. 20, p. 1189-1198, nov. 2003.

HOANE, M. R.; GILBERT, D. R.; HOLLAND, M. A.; PIERCE, J. L. **Nicotinamide reduces acute cortical neuronal death and edema in the traumatically injured brain.** Neurosci. Lett., Amsterdam, v. 408, n. 1, p. 35-39, nov. 2006a.

HOANE, M. H.; TAN, A. A.; PIERCE, J. L.; ANDERSON, G.D.; SMITH, D. C. **Nicotinamide treatment reduces behavioral impairments and provides cortical protection after fluid percussion injury in the rat.** J. Neurotrauma, New York, v. 23, n. 10, p. 1535-1548, oct. 2006b.

HOFFER, A. **Treatment of arthritis by nicotinic acid and nicotinamide.** Can. Med. Assoc. J., Toronto, v. 81, p. 235-238, aug. 1959.

HOORENS, A.; PIPELEERS, D. **Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis, but not against cytokine-induced apoptosis.** Diabetologia, Berlin, v. 42, n. 1, p. 55-59, jan. 1999.

IANARO, A.; O'DONNELL, C. A.; DI ROSA, M.; LIEW, F. Y. **A nitric oxide synthase inhibitor reduces inflammation, down-regulates inflammatory cytokines and enhances interleukin-10 production in carrageenin-induced oedema in mice.** Immunology, Oxford, v. 82, n. 3, p. 370-375, jul. 1994.

ITOH, H.; OKAJIMA, F.; UI, M. **Conversion of adrenergic mechanism from an alpha- to a beta-type during primary culture of rat hepatocytes. Accompanying decreases in the function of the inhibitory guanine nucleotide regulatory component of adenylate cyclase identified as the substrate of islet-activating protein.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 259, n. 24, p. 15464-15473, dec.1984.

JENKINSON D. H.; BARNARD E. A.; HOYER D.; HUMPHREY P.P.A.; LEFF P.; SHANKLEY N.P. **Terms and symbols in quantitative pharmacology.** In:

Girdlestone D. (Ed.). The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. 1 ed. London: IUPHAR Media, 1998. chap. 1, p. 6-20.

JIANG, C.; TING, A. T.; SEED, B. **PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines.** Nature, London, v. 391, n. 6662, p. 82-86, jan. 1998.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. **Molecular mechanisms of nociception.** Nature, London, v. 413, n. 6852, p. 203-210, sep. 2001.

JUNOD, A.; LAMBERT, A. E.; STAUFFACHER, W.; RENOLD, A. E. **Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response.** J. Clin. Invest., New Haven, v. 48, n. 11, p. 2129-2139, nov. 1969.

KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. **Nicotinic acid (niacin) receptor agonists: will they be useful therapeutic agents?** Am. J. Cardiol., New York, v. 100, n. 11A, p. 53-61, dec. 2007.

KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. **Mechanism of action of niacin.** Am. J. Cardiol., New York, v. 101, n. 8A, p. 20-26, apr. 2008.

KAO, S. J.; LIU, D. D.; SU, C. F.; CHEN, H. I. **Niacinamide abrogates the organ dysfunction and acute lung injury caused by endotoxin.** J. Cardiovasc. Pharmacol., New York, v. 50, n. 3, p. 333-42, sep. 2007.

KAUPPINEN, T. M.; SWANSON, R. A. **The role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in CNS disease.** Neuroscience, Oxford, v. 145, n. 4, p. 1267-1272, apr. 2007.

KAYSER, V.; CHRISTENSEN, D. **Antinociceptive effect of systemic gabapentin in mononeuropathic rats, depends on stimulus characteristics and level of test integration.** Pain, Amsterdam, v. 88, n. 1, p. 53-60, apr. 2000.

KERSTEIN, P. C.; DEL CAMINO, D.; MORAN, M. M.; STUCKY, C. L. **Pharmacological blockade of TRPA1 inhibits mechanical firing in nociceptors.** Mol Pain, London, v. 5, p. 19, 2009.

KNOWLES, H. J.; TE POELE, R. H.; WORKMAN, P.; HARRIS, A. L. **Niacin induces PPARgamma expression and transcriptional activation in macrophages via HM74 and HM74a-mediated induction of prostaglandin synthesis pathways.** Biochem. Pharmacol., Oxford, v. 71, n. 5, p. 646-656, feb. 2006.

KOEHN, C. J.; ELVEHJEM, C. A. **Further studies on the concentration of antipellagra factor.** J. Biol. Chem., Baltimore, p. 693-699, feb. 1937.

KOIKE, H.; IJIMA, M.; MORI, K.; HATTORI, N.; ITO, H.; HIRAYAMA, M.; SOBUE, G. **Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency is**

identical to beriberi neuropathy. Nutrition, Los Angeles, v. 20, n. 11-12, p. 961-966, nov.- dec. 2004.

KOSTYLINA, G.; SIMON, D.; FEY, M. F.; YOUSEFI, S.; SIMON, H. U. **Neutrophil apoptosis mediated by nicotinic acid receptors (GPR109A).** Cell Death Differ., London, v. 15, n. 1, p. 134-142, jan. 2008.

LANGAN, T. A., JR.; KAPLAN, N. O.; SHUSTER, L. **Formation of the nicotinic acid analogue of diphosphopyridine nucleotide after nicotinamide administration.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 234, n. 8, p. 2161-2168, aug. 1959.

LAPIN, I. P. **Nicotinamide, inosine and hypoxanthine, putative endogenous ligands of the benzodiazepine receptor, opposite to diazepam are much more effective against kynurenine-induced seizures than against pentylenetetrazol-induced seizures.** Pharmacol. Biochem. Behav., Amsterdam, v. 14, n. 5, p. 589-593, may 1981.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. **Animal models of nociception.** Pharmacol. Rev., Baltimore, v. 53, n. 4, p. 597-652, dec. 2001.

LEPKOVSKY S.; JUKES T. H. **The vitamin G requirements of the chick.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 111, n.1, p. 119-131, jun.1935.

LI, Y.; BACKESJO, C. M.; HALDOSEN, L. A.; LINDGREN, U. **Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam , v. 609, n. 1-3, p. 13-18, may 2009.

LIU, D.; PITTA, M.; MATTSON, M. P. **Preventing NAD⁺ depletion protects neurons against excitotoxicity: bioenergetic effects of mild mitochondrial uncoupling and caloric restriction.** Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, v. 1147, p. 275-82, dec. 2008.

MARCUS, R.; COULSTON, A.M. Water-soluble vitamins. **The vitamin B complex and ascorbic acid.** In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.D. (Eds.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. chap. 63, p. 1753-1771.

MCNAMARA, C. R.; MANDEL-BREHM, J.; BAUTISTA, D. M.; SIEMENS, J.; DERANIAN, K. L.; ZHAO, M.; HAYWARD, N. J.; CHONG, J. A.; JULIUS, D.; MORAN, M. M.; FANGER, C. M. **TRPA1 mediates formalin-induced pain.** Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., Washington, v. 104, n. 33, p. 13525-13530, aug. 2007.

MEERT, T. F.; VERMEIRSCH, H. A. **A preclinical comparison between different opioids: antinociceptive versus adverse effects.** Pharmacol. Biochem. Behav., Phoenix, v. 80, n. 2, p. 309-26, feb. 2005.

MEYER, R. A.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J. N.; RAJA S. N. **Peripheral mechanisms of cutaneous nociception.** In: MCMAHON S. B.; KOLTZENBURG M. (Eds.). *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* 5 ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. chap. 1, p. 3-34.

MIESEL R.; KURPISZ M.; KRÖGER H. **Modulation of inflammatory arthritis by inhibition of poly (ADP-ribose)polymerase.** *Inflammation*, New York, v. 19, n. 3, p. 379-387, jun. 1995.

MORAES, L. A.; PIQUERAS, L.; BISHOP-BAILEY, D. **Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation.** *Pharmacol. Ther.*, Oxford, v. 110, n. 3, p. 371-385, 2006.

MORGAN, M. M.; FOSSUM, E. N.; STALDING, B. M.; KING, M. M. **Morphine antinociceptive potency on chemical, mechanical, and thermal nociceptive tests in the rat.** *J. Pain*, Philadelphia, v. 7, n. 5, p. 358-366, may 2006.

NAGAI, A.; YASUI, S.; OZAWA, Y.; UNO, H.; KONNO, K. **Niacin attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in the hamster.** *Eur. Respir. J.*, Copenhagen, v. 7, n. 6, p. 1125-1130, jun. 1994.

NAPIMOGA, M. H.; SOUZA, G. R.; CUNHA, T. M.; FERRARI, L. F.; CLEMENTE-NAPIMOGA, J. T.; PARADA, C. A.; VERRI, W. A., JR.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. **15d-prostaglandin J2 inhibits inflammatory hypernociception: involvement of peripheral opioid receptor.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 324, n. 1, p. 313-321, jan. 2008.

NIEDERBERGER, E.; SCHMIDTKO, A.; GAO, W.; KÜHLEIN, H.; EHNERT, C.; GEISSLINGER, G. **Impaired acute and inflammatory nociception in mice lacking the p50 subunit of NF- κ B.** *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 559, n. 1, p. 55-60, mar. 2007.

OFFERMANN, S. **The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target.** *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 27, n. 7, p. 384-390, jul. 2006.

OGATA, S.; TAKEUCHI, M.; FUJITA, H.; SHIBATA, K.; OKUMURA, K.; TAGUCHI, H. **Apoptosis induced by nicotinamide-related compounds and quinolinic acid in HL-60 cells.** *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tokyo, v. 64, n. 2, p. 327-332, feb. 2000a.

OGATA, S.; TAKEUCHI, M.; FUJITA, H.; SHIBATA, K.; OKUMURA, K.; TAGUCHI, H. **Apoptosis induced by niacin-related compounds in K562 cells but not in normal human lymphocytes.** *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tokyo, v. 64, n. 6, p. 1142-1146, jun. 2000b.

OLIVEIRA, A. C. P.; BERTOLLO, C. M.; ROCHA, L. T. S.; NASCIMENTO, J. E. B.; COSTA, K. A.; COELHO, M. M. **Antinociceptive and antiedematogenic activities of fenofibrate, an agonist of PPAR alpha, and pioglitazone, an**

agonist of PPAR gamma. Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 561, n. 1-3, p. 194-201, apr. 2007.

OLIVER, F. J.; MENISSIER-DE MURCIA, J.; NACCI, C.; DECKER, P.; ANDRIANTSITOHAINA, R.; MULLER, S.; DE LA RUBIA, G.; STOCLET, J. C.; DE MURCIA, G. **Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF-kappaB activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice.** EMBO J., London, v. 18, n. 16, p. 4446-4454, aug. 1999.

PATAPOUTIAN, A.; TATE, S.; WOOLF, C. J. **Transient receptor potential channels: targeting pain at the source.** Nat. Rev. Drug Discov., London, v. 8, n. 1, p. 55-68, jan. 2009.

PENA-DOS-SANTOS, D. R.; SEVERINO, F. P.; PEREIRA, S. A. L.; RODRIGUES, D. B. R.; CUNHA, F. Q.; VIEIRA, S. M.; NAPIMOGA, M. H.; CLEMENTE-NAPIMOGA, J. T. **Activation of peripheral κ/δ opioid receptors mediates 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 induced-antinociception in rat temporomandibular joint.** Neuroscience, Oxford, v. 163, n. 4, p. 1211-1219, nov. 2009.

PERO, R. W.; AXELSSON, B.; SIEMANN, D.; CHAPLIN, D.; DOUGHERTY, G. **Newly discovered anti-inflammatory properties of the benzamides and nicotinamides.** Mol. Cell. Biochem., The Hague, v. 193, n. 1-2, p. 119-25, mar. 1999.

PETRACK, B.; GREENGARD, P.; CRASTON, A.; SHEPPY, F. **Nicotinamide deamidase from mammalian liver.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 240, p. 1725-1730, apr. 1965.

PETRACK, B.; GREENGARD, P.; KALINSKY, H. **On the relative efficacy of nicotinamide and nicotinic acid as precursors of nicotinamide adenine dinucleotide.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 241, n. 10, p. 2367-2372, may 1966.

PLONE, M. A.; EMERICH, D. F.; LINDNER, M. D. **Individual differences in the hotplate test and effects of habituation on sensitivity to morphine.** Pain, Amsterdam, v. 66, n. 2-3, p. 265-270, aug. 1996.

POLLAK, N.; DOLLE, C.; ZIEGLER, M. **The power to reduce: pyridine nucleotides-small molecules with a multitude of functions.** Biochem. J., London, v. 402, n. 2, p. 205-218, mar. 2007.

PREISS, J.; HANDLER, P. **Biosynthesis of diphosphopyridine nucleotide. I. Identification of intermediates.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 233, n. 2, p. 488-492, aug 1958.

RADONS, J.; HELLER, B.; BURKLE, A.; HARTMANN, B.; RODRIGUEZ, M. L.; KRONCKE, K. D.; BURKART, V.; KOLB, H. **Nitric oxide toxicity in islet cells involves poly(ADP-ribose)polymerase activation and concomitant NAD^+ depletion.** Biochem. Biophys. Res. Commun., New York, v. 199, n. 3, p. 1270-1277, 1994.

REYES-GARCÍA, G.; MEDINA-SANTILLÁN, R.; TERÁN-ROSALES, F.; MATEOS-GARCÍA, E.; CASTILLO-HENKEL, C. **Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat.** J. Pharmacol. Toxicol. Methods, New York, v. 42, n. 2, p. 73-77, oct. 1999.

RICHMAN, J. G.; KANEMITSU-PARKS, M.; GAIDAROV, I.; CAMERON, J. S.; GRIFFIN, P.; ZHENG, H.; GUERRA, N. C.; CHAM, L.; MACIEJEWSKI-LENOIR, D.; BEHAN, D. P.; BOATMAN, D.; CHEN, R.; SKINNER, P.; ORNELAS, P.; WATERS, M. G.; WRIGHT, S. D.; SEMPLE, G.; CONNOLLY, D. T. **Nicotinic acid receptor agonists differentially activate downstream effectors.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 282, n. 25, p. 18028-18036, jun. 2007.

ROJAS, A.; HODGKISS, R. J.; STRATFORD, M. R.; DENNIS, M. F.; JOHNS, H. **Pharmacokinetics of varying doses of nicotinamide and tumour radiosensitisation with carbogen and nicotinamide: clinical considerations.** Br. J. Cancer, London, v. 68, n. 6, p. 1115-1121, dec. 1993.

ROSSI, A. G.; COUSIN, J. M.; DRANSFIELD, I.; LAWSON, M. F.; CHILVERS, E. R.; HASLETT, C. **Agents that elevate cAMP inhibit human neutrophil apoptosis.** Biochem. Biophys. Res. Commun., New York, v. 217, n. 3, p. 892-899, dec. 1995.

SALVEMINI, D.; WANG, Z. Q.; BOURDON, D. M.; STERN, M. K.; CURRIE, M. G.; MANNING, P. T. **Evidence of peroxynitrite involvement in the carrageenan-induced rat paw edema.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 303, n. 3, p. 217-220, may 1996a.

SALVEMINI, D.; WANG, Z. Q.; WYATT, P. S.; BOURDON, D. M.; MARINO, M. H.; MANNING, P. T.; CURRIE, M. G. **Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation.** Br. J. Pharmacol., London, v. 118, n. 4, p. 829-838, jun. 1996b.

SANTOS, A. R.; VEDANA, E. M.; DE FREITAS, G. A. **Antinociceptive effect of meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice.** Inflamm. Res., Switzerland, v. 47, n. 7, p. 302-307, jul. 1998.

SAUVE, A. A.; MOIR, R. D.; SCHRAMM, V. L.; WILLIS, I. M. **Chemical activation of Sir2-dependent silencing by relief of nicotinamide inhibition.** Mol. Cell, Cambridge, v. 17, n. 4, p. 595-601, feb. 2005.

SCHARTE M.; NOFER J. R.; AKEN H. V.; WAURICK R.; MEYER J.; BONE H. G. **Nicotinamide increases systemic vascular resistance in ovine endotoxemia.** Intensive Care Med., New York, v. 29, p. 989-994, jun. 2003.

SCHAUB, A.; FUTTERER, A.; PFEFFER, K. **PUMA-G, an IFN-gamma-inducible gene in macrophages is a novel member of the seven transmembrane spanning receptor superfamily.** Eur. J. Immunol., Weinheim, v. 31, n. 12, p. 3714-3725, dec. 2001.

SCHOLZ, J.; WOOLF, C.J. **Can we conquer pain?** Nat. Neurosci. Suppl., London, v. 5, p. 1062-1067, nov. 2002.

SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFERRER, J.; PERKINS, W.; LEE, L.; ISAKSON, P. **Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain.** Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., Washington, v. 91, n. 25, p. 12013-12017, dec. 1994.

SELIGER, J.; ZAGAR, V. **¹⁴N NQR study of nicotinamide and related compounds.** Magn. Reson. Chem., Chichester, v. 46, n. 1, p. 58-62, jan. 2008.

SELIGER, J.; ZAGAR, V.; ZIDANSEK, A.; BLINC, R. **¹⁴N nuclear quadrupole resonance of picolinic, nicotinic, isonicotinic and dinicotinic acids.** Chem. Phys., Amsterdam, v. 331, n. 1, p. 131-36, dec. 2006.

SEMPLE, G.; SKINNER, P. J.; GHARBAOUI, T.; SHIN, Y. J.; JUNG, J. K.; CHERRIER, M. C.; WEBB, P. J.; TAMURA, S. Y.; BOATMAN, P. D.; SAGE, C. R.; SCHRADER, T. O.; CHEN, R.; COLLETTI, S. L.; TATA, J. R.; WATERS, M. G.; CHENG, K.; TAGGART, A. K.; CAI, T. Q.; CARBALLO-JANE, E.; BEHAN, D. P.; CONNOLLY, D. T.; RICHMAN, J. G. **3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole (MK-0354): a partial agonist of the nicotinic acid receptor, G-protein coupled receptor 109a, with antilipolytic but no vasodilatory activity in mice.** J. Med. Chem., Washington, v. 51, n. 16, p. 5101-5108, aug. 2008.

SEVOSTIANOVA, N.; ZVARTAU, E.; BESPALOV, A.; DANYSZ, W. **Effects of morphine on formalin-induced nociception in rats.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 462, n. 1-3, p. 109-113, feb. 2003.

SHEN, H. C.; SZYMONIFKA, M. J.; KHARBANDA, D.; DENG, Q.; CARBALLO-JANE, E.; WU, K. K.; WU, T.-J.; CHENG, K.; REN, N.; CAI, T.-Q.; TAGGART, A. K.; WANG, J.; TONG, X.; WATERS, M. G.; HAMMOND, M. L.; TATA, J. R.; COLLETTI, S. L. **Discovery of orally bioavailable and novel urea agonists of the high affinity niacin receptor GPR109A.** Bioorg. Med. Chem. Lett., Oxford, v. 17, n. 24, p. 6723-6728, dec. 2007.

SOUZA, A.L.S.; MOREIRA, F.A.; ALMEIDA, K.R.; BERTOLLO, C.M.; COSTA, K.A.; COELHO, M.M. **In vivo evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing.** Br. J. Pharmacol., London, v. 135, n. 1, p. 239-247, jan. 2002.

STARE, F. J. **The preparation and nutritional value of hepatoflavin.** J. Biol. Chem., Baltimore, v. 111, n.3, p. 567-575, jul. 1935.

SZABO, C. **Role of poly(ADP-ribose)synthetase in inflammation.** Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, v. 350, n. 1, p. 1-19, may 1998.

SZABO, C. **Roles of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications.** *Pharmacol. Res.*, London, v. 52, n. 1, p. 60-71, feb. 2005.

SZABO, C.; LIM, L. H.; CUZZOCREA, S.; GETTING, S. J.; ZINGARELLI, B.; FLOWER, R. J.; SALZMAN, A. L.; PERRETTI, M. **Inhibition of poly (ADP-ribose) synthetase attenuates neutrophil recruitment and exerts antiinflammatory effects.** *J. Exp Med.*, New York, v. 186, n. 7, p. 1041-1049, oct. 1997.

TIAN, L. J.; DU, Y. R.; XIAO, Y.; LV, Z. M.; YU, Y. Q.; CUI, X. Y.; CHEN, J. **Mediating roles of the vanilloid receptor TRPV1 in activation of rat primary afferent nociceptive neurons by formaldehyde.** *Sheng Li Xue Bao*, Beijing, v. 61, n. 5, p. 404-416, oct. 2009.

TJØLSEN, A.; BERGE, O-G.; HUNSKAAR, S.; ROSLAND, J.H.; HOLE, K. **The formalin test: an evaluation of the method.** *Pain*, Amsterdam, v. 51, n. 1, p. 5-17, oct. 1992.

TONOHIRO, T.; TANABE, M.; KANEKO, T.; IWATA, N. **Is picolinic acid a glycine agonist at strychnine-sensitive receptors?** *Brain Res.*, Amsterdam, v. 516, n. 2, p. 332-34, may 1990.

UCHIGATA, Y.; YAMAMOTO, H.; KAWAMURA, A.; OKAMOTO, H. **Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin-induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis.** *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 257, n. 11, p. 6084-6088, jun. 1982.

UNGERSTEDT, J. S.; BLOMBACK, M.; SODERSTROM, T. **Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines.** *Clin. Exp. Immunol.*, Oxford, v. 131, n. 1, p. 48-52, jan. 2003.

VAZ, Z.R.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. **Antinociceptive action of 2-(4-bromobenzoyl)-3-methyl-4,6-dimethoxy benzofuran, a novel xanthoxylone derivative, on chemical and thermal models of nociception in mice.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 278, n. 1, p. 304-312, jul. 1996.

VERMEIRSCH, H.; MEERT, T. F. **Morphine-induced analgesia in the hot-plate test: comparison between NMRI(nu/nu) and NMRI mice.** *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, Copenhagen, v. 94, n. 2, p. 59-64, feb. 2004.

VROOMAN, L.; JHAMANDAS, K.; BOEGMAN, R. J.; BENINGER, R. J. **Picolinic acid modulates kainic acid-evoked glutamate release from the striatum in vitro.** *Brain Res.*, Amsterdam, v. 627, n. 2, p. 193-198, nov. 1993.

WALTERS, R. W.; SHUKLA, A. K.; KOVACS, J. J.; VIOLIN, J. D.; DEWIRE, S. M.; LAM, C. M.; CHEN, J. R.; MUEHLBAUER, M. J.; WHALEN, E. J.; LEFKOWITZ, R. J. **β -Arrestin1 mediates nicotinic acid-induced flushing,**

but not its antilipolytic effect, in mice. J. Clin. Invest., New Haven, v. 119, n. 5, p. 1312-1321, may 2009.

WANG, Z-B.; GAN, Q.; RUPERT, R.L.; ZENG, Y-M.; SONG, X-J. **Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury.** Pain, Amsterdam, v. 114, n. 1-2, p. 266-277, mar. 2005.

WOOLFE, G. & MACDONALD, A.D. **The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol).** J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, v. 80, p. 300-307, nov. 1944.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, and biotin.** In: Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2 ed. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2004. Chap. 9, p.164-193.

Disponível em:<<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>>. Acesso em: 03 jan. 2010.

XU, H.; RAMSEY, I. S.; KOTECHEA, S. A.; MORAN, M. M.; CHONG, J. A.; LAWSON, D.; GE, P.; LILLY, J.; SILOS-SANTIAGO, I.; XIE, Y.; DISTEFANO, P. S.; CURTIS, R.; CLAPHAM, D. E. **TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel.** Nature, London, v. 418, n. 6894, p. 181-186, jul. 2002.

ZHAO, S.-P.; YANG, J.; LI, J.; DONG, S.-Z.; WU, Z.-H. **Effect of niacin on LXR α and PPAR γ expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits.** Int. J. Cardiol., Amsterdam, v. 124, n. 2, p. 172-178, feb. 2008.

ZIMMERMANN, M. **Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals.** Pain, Amsterdam, v. 16, n. 2, p. 109-110, jun. 1983.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)