FILIPHE DE PAULA NUNES MESQUITA

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE COMPOSTOS HÍBRIDOS ANTIINFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS NÃO ESTERÓIDES DOADORES DE SULFETO DE HIDROGÊNIO NA ARTRITE E DOR CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profª. Drª. Soraia Kátia Pereira Costa

Versão original

São Paulo
2013

RESUMO

Mesquita FPN. Avaliação farmacológica de compostos híbridos anti-inflamatórios e analgésicos não esteróides doadores de sulfeto de hidrogênio na artrite e dor crônica. [dissertação (Mestrado em Farmacologia]). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2013.

Apesar do recente conhecimento do papel fisiológico/patológico do sulfeto de hidrogênio (H_2S) em várias condições e sistemas, incluindo na artrite (sinovite) induzida por carragenina (CGN), os mecanismos envolvidos ainda não estão bem estabelecidos. Tampouco se sabe se compostos híbridos antiinflamatórios não esteroides (AINEs) doadores de H_2S possuem vantagens farmacológicas adicionais sobre a dor e inflamação quando comparados aos doadores de H_2S clássicos. Os objetivos deste estudo foram: 1) comparar o efeito farmacológico e gastroprotetor da molécula híbrida ATB-346 (naproxeno e molécula doadora de H_2S) com o AINE clássico naproxeno na artrite experimental induzida por CGN, 2) avaliar os possíveis mecanismos de ação envolvidos na ação anti-inflamatória e analgésica do doador de H_2S, reagente de Lawesson (RL; doador de H_2S), na artrite (sinovite) induzida por CGN e, 3) Padronizar e avaliar funcionalamente o impacto do tratamento agudo do doador de H_2S de liberação lenta, GYY-4137 no modelo de dor crônica induzido por quimioterápico (paclitaxel; PTX). Os resultados deste estudo mostraram que a injeção intra-articular de CGN induziu sinais e sintomas de inflamação das articulações em ratos, de maneira tempo-dependente, que foram caracterizados como comportamentos nociceptivos alterados (alodinia mecânica secundária e scrore de deambulação), edema da articulação, aumento da atividade da mieloperoxidase (MPO), altas concentrações de prostaglandina E_2 (PGE_2) e IL- 1β no lavado sinovial somado a proeminente influxo de leucócitos (leucócitos e polimorfonucleares PMN) na membrana sinovial. O pré-tratamento dos ratos com doses crescentes de naproxeno e equimolar ATB-346 foi eficaz de uma forma dependente da dose, na redução do tempo de manisfestação dos sinais inflamatórios (edema, influxo celular e MPO) e nociceptivos em comparação com o grupo sinovite respectivamente que foi tratado com veículo. Apesar da proteção anti-inflamatória equipotente entre as moléculas, ATB-346 conferiu proteção ao dano gástrico evidenciado pelo naproxeno. Estes resultados indicam que a ATB-346, apesar de não exercer uma superioridade antiinflamatória e analgésica em relação ao naproxeno, tem uma maior vantagem na medida em que evita danos gástricos dos AINEs comuns, quando administrado de forma aguda. No que diz respeito aos mecanismos protetores (inflamatório e analgésico) do doador de H_2S, o reagente de Lawesson (RL), este estudo demonstrou que o bloqueio de canais de K^+_{ATP} com glibenclamida, canal de Ca^{2+} tipo-L com verapamil, não reverteu o efeito protetor do RL e, portanto, descarta o envolvimento direto desses canais na ação farmacológica de H_2S neste modelo. O antagonismo dos receptores TRPV1 por capasazepina reverteu em parte a resposta inflamatória (atividade MPO) da RL, mas não afetou o efeito anti-nociceptivo d RL,

sugerindo que esses receptores participam do mecanismo protetor do H_2S . O presente estudo também revela pela primeira vez que o envolvimento de pelo menos uma parte da via do GMPc , independentemente dos canais de K_{ATP} , ao passo que o inibidor da guanilato ciclase solúvel, ODQ, reverteu a ação anti-inflamatória do LR . Os resultados com sildenafil, inibidor da fosfodiesterase tipo 5, reforçam esta evidência. Ainda, foi demonstrado pela primeira vez que a relevância do doador de H_2S de libertação lenta GYY-4137, para controlar os sintomas de desconforto térmico (alodinia ao frio) da dor neuropática. Coletivamente, os resultados apresentados neste estudo contribuem para confirmar a utilização potencial de doadores de H_2S na inflamação aguda e também na dor crônica.

Palavras-chave: H_2S. Inflamação. Dor. Artrite. Rato.

ABSTRACT

Mesquita FPN. Pharmacological evaluation of hybrid compounds anti- inflammatory and analgesic nonsteroidal donors of hydrogen sulfide in arthritis and chronic pain. [dissertation (Masters thesis in Pharmacology]) São Paulo: Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo,2013.

Despite the recent knowledge of the biological role of hydrogen sulfide (H_2S) in various systems and pathological conditions, such as arthritis (synovitis) induced by carrageenan (CGN), the mechanisms involved are not yet well established. Nor is it known whether hybrid compounds antiinflammatory drugs (NSAIDs) donor of H_2S or H_2S donors simply exert additional pharmacological advantages over the pain and inflammation when compared to classical NSAIDs. This time , the objectives of this study include: 1) comparatively evaluate the pharmacological effect of the hybrid molecule ATB-346 (naproxen and H_2S donor molecule) with the NSAID naproxen in the classic model of acute arthritis (synovitis) experimental CGN induced in rats 2) assess the possible mechanisms involved in the anti-inflammatory and analgesic effects of H_2S donor alone in the same experimental model , and 3) standardize and evaluate the impact of acute treatment with H_2S donor slow release GYY-4137, in the model of chronic pain induced by chemotherapeutic paclitaxel (PTX). The results of this study showed that intra-articular injection of CGN induced signs and symptoms of joint inflammation in rats, time-dependent manner, which were characterized as nociceptive behaviors altered (secondary allodynia score and ambulation), joint swelling, increased myeloperoxidase activity (MPO), high concentrations of prostaglandin E_2 (PGE_2) and IL-1β in the joint lavage and prominent with concomitant influx of leukocytes (polymorphonuclear leukocytes, PMNs) in the synovium. Pretreatment of rats with increasing doses of naproxen and equimolar ATB-346 was effective in a dose dependent manner, reducing the time equivalent of the inflammatory signs (swelling, and cellular influx MPO) and nociceptive group compared with synovitis the respective control group treated with vehicle ignited. Despite the equipotent antiinflammatory protection between molecules, ATB-346 conferred protection to the gastric damage evidenced by naproxen. These results indicate that the ATB-346, despite the superiority of exerting anti-inflammatory and analgesic equipotent to naproxen, has a greater advantage in that prevents gastric damage of the common NSAIDs, whether administered acutely. With regard to protectors mechanisms (inflammatory and analgesic) from the donor H_2S, Lawesson's reagent (LR), this study demonstrated that blockade of K^+_{ATP} channels with glibenclamide, L-type Ca^{2+} channel with verapamil, did not reverse the protective effect of LR and therefore dismisses the direct involvement of these channels in the pharmacological action of H_2S in this model. The TRPV1 receptor antagonism by capasazepina reversed in part the inflammatory response (MPO activity) of LR but did not affect the anti-nociceptive effect of LR, suggesting that these receptors participate in the mechanism of H_2S. The present study also revealed for the first time the involvement of at least part of the cGMP pathway regardless of K_{ATP} channels, whereas the soluble guanylate

cyclase inhibitor, ODQ, antiinflammatory action reverses the LR. The findings with sildenafil, phosphodiesterase type 5 inhibitor, reinforce this evidence. Still, it was demonstrated for the first time the relevance of donor H_2S slow release GYY-5137, to control the uncomfortable symptoms (cold thermal allodynia) of neuropathic pain. Collectively, the results presented in this study contribute to confirming the potential use of H_2S donors in acute inflammation and also in chronic pain.

Keywords: H_2S. Inflammation. Pain. Arthritis. Rat

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sulfeto de Hidrogênio (H_2S)

O enxofre (S) é um mineral natural encontrado, em particular, próximos às crateras vulcânicas e águas termais, cujo cheiro característico de "ovo podre", causado pelo gás dióxido de enxofre que escapa para o ar é comum. Ademais, o gás sulfeto de hidrogênio (H_2S) é bem conhecido por seus efeitos tóxicos ocupacionais. De acordo com Abe e Kimura (1996), a exposição de trabalhadores que limpavam esgotos à baixas concentrações do H_2S promove redução ou deleção da sensibilidade olfatória, além de induzir hipotensão e cerato-conjutivite. Em casos de intoxicações mais graves com a exposição ao H_2S verificou-se efeitos centrais, que levaram à inconsciência e dificuldade respiratória. Outros sistemas como o sistema cardiovascular, gastrintestinal, renal e a pele também são afetados de forma menos pronunciada (Reiffenstein et al., 1992). O enxofre é um elemento que pertence ao grupo 3 da tabela periódica, o grupo dos calcogênios ,possui numero atômico 16 e massa atômica 32,065 u, à pressão de 1 atm e temperatura de 20 °C é encontrado no estado físico sólido e possui um cheiro caractrístico de algo podre.

Curiosamente, nos últimos cinco anos, um composto que leva esse elemento em sua composição vem sendo amplamente estudado como um novo gasotransmissor endógeno em mamíferos, através da sua forma de sulfeto de hidrogênio (H_2S) importante na regulação de vários processos fisiológicos e patológicos relacionados ao aparelho cardiovascular, bem como na resposta imune inata.

No que tange à produção do H_2S, sabe-se que ela ocorre via reações não enzimática e enzimática, onde pelo menos quatro tipos foram descritas até o presente. Uma das formas não enzimáticas de produção de H_2S ocorre nos eritrócitos humanos frente ao aumento do estresse oxidativo e hiperglicemia, onde o enxofre é reduzido a partir de uma reação não enzimática (Searcy, Lee, 1998). Na produção enzimática do H_2S, participam desse processo as enzimas Cistationina-γ-liase (CSE), Cistationina-β-sintase (CBS), 3-mercaptopiruvato sulfurtransferase (MST) e a Cisteína aminotransferase (CAT) (vide Figura 2; Wang, 2012).

A enzima CSE é reconhecida como a principal responsável pela produção de H_2S em órgãos e tecidos periféricos, pois de fato sua expressão é abundante nos sistemas cardiovascular e respiratório. Além disso, órgãos como o rim, fígado, útero e pâncreas

exibem a expressão dessa enzima (Wang et al., 2013). A CSE utiliza a cisteína e a homocisteína como substratos para a formação de H_2S. Nesse processo, a forma ativa da vitamina B6 atua como co-fator para a geração de H_2S. A CSE e também a CBS são encontradas somente no citosol das células. A expressão desta forma é mais abundante no sistema nervoso central, especialmente nos astrócitos mais do que nos neurônios do hipocampo e cerebelo. Ao contrário, em tecidos periféricos, como os sistemas cardiovascular e respiratório,a expressão dessa enzima é baixa. De forma semelhante à sintese do H_2S via CSE, a produção de H_2S dependente da CBS também utiliza a cisteína e homocisteína como substratos, e o cofator vitamina B6 (Wang, 2012).

Por seu turno, a geração de H_2S via reação enzimática também depende das enzimas MST e CAT, ambas encontradas no citosol e na mitocôndria, além do sistema nervoso central e periférico. Envolve a participação do co-fator Vitamina B6. A ação enzimática da CAT, com o co-fator vitamina B6, sob a cisteína, leva à geração de 3-mercaptopiruvato (3-MP), que subsequentemente é metabolizado pela ação da MST (e do co-fator Zn)(Shibuya et al., 2009).

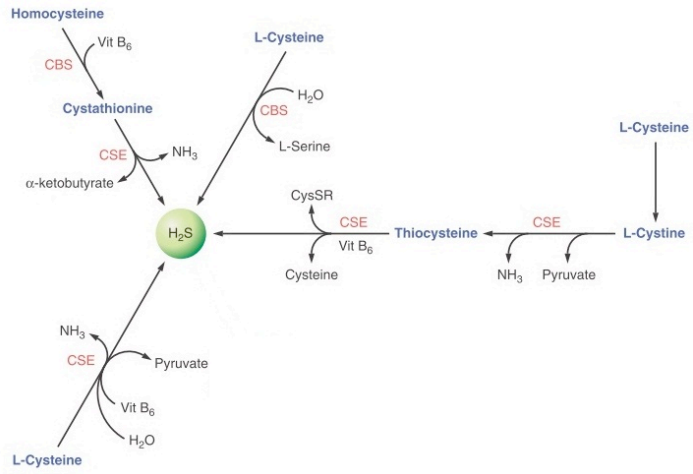

Figura 1. Esquema da síntese e metabolismo endógeno do H_2S em células de mamíferos pela a ação das enzimas CSE e CBS.

Fonte: Modificado de Wang, 2012

Conforme mencionado acima, a síntese e metabolismo do H_2S pode ocorrer tanto no citosol quanto em organelas, como a mitocôndria, onde as reações de oxidação são comuns. Por exemplo, na mitocôndria duas moléculas do gás formam uma molécula de

tiossulfato ($S_2O_3^{2-}$): $2HS^- + O_2 \rightarrow S_2O_3^{2-}$. Este produto, por ação enzimática da sulfato cianeto sulfurtransferase (TST), é catalizado em sulfito (SO_3^{2-}) e tiocionato (SCN^-): S2O32- + CN → SCN- + SO32- (Caliendo et al. 2010). No citosol, em contrapartida, ocorre principalmente reações de metilação, cujo principal produto formado é o metanotiol (CH_3SH).

O H_2S formado pode ser excretado por vias distintas, tais como respiração, urina (sulfato), nas fezes e em flatulências na forma de sulfeto (Wang, 2012).

1.2 Farmacologia dos doadores de sulfeto de hidrogênio na inflamação e dor

Diante de melhor conhecimento da biossíntese e degradação do H_2S endógeno, vários compostos sintéticos doadores de sulfeto de hidrogênio (de liberação rápida e lenta) foram desenvolvidos e empregados em estudos experimentais e clínicos (Coruzzi et al., 2007). Desde então, a literatura vem demonstrado um papel biológico importante do H_2S no sistema cardiovascular, gastrintestinal e, principalmente, em processos inflamatórios e nociceptivos de controle central e periférico (Yang et al., 2008; Zhao et al., 2001).

Em concentrações fisiológicas no sistema nervoso central, o H_2S e polissulfetos regulam a expressão e função de alguns neurotransmissores (Kimura, 2013) e, por conta disso, seu envolvimento na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Eto et al., 2002) e mal de Parkinson (Hu et al., 2010) vem sendo proposto. Kimura, Kimura (2004) sugerem que o H_2S exerce ação anti-oxidante no sistema nervoso central em cultura de neuronios submetidas a estresse oxidativo causado por glutamato, enquanto Gong et al, (2011) demonstram que esse gás inibe a neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) nesse compartimento, sugerindo um papel antiinflamatório. Em cultura primária de células da microglia e astrócitos de roedores, Hu et al, (2007) observaram que o H_2S, tanto endógeno como exógeno, inibe a expressão da $_i$NOS. A adição do doador de H_2S (NaHS) na cultura de células da microglia estimulada com LPS reduziu significativamente a fosforilação da MAPKp38 e, consequentemente, a geração do TNF-α.. Na cultura de astrócitos estimulada com LPS, o tratamento com NaHS reduziu de maneira concentração-dependente a produção de NO.

No que tange ao papel protetor do H_2S exógeno em modelos de dor e inflamação, os primeiros relatos de trabalhos que empregaram doadores de H_2S clássicos (liberação rápida)

revelaram resultados surpreendentes; porém, muito controversos, mesmo quando se empregava o mesmo modelo experimental. Por exemplo, di Villa Bianca et al, (2010) demonstraram que tanto a injeção intraplantar do doador de H_2S (NaHS), quanto do seu substrato (L-cisteína) induziu edema de pata camundongos. Em contrapartida, no modelo de edema de pata induzido por CGN, Zanardo et al, (2006) relataram que os doadores, NaHS e Na_2S, quando previamente injetados em ratos, reduziram significativamente o edema da pata evocado pela CGN, a níveis comparáveis aos alcançados pelo AINE diclofenaco de sódio, demonstrando assim uma atividade antiinflamatória para o H_2S. Corroborando esses achados, estudo anterior do nosso grupo revelou que, assim como o AINE indometacina, o tratamento i. art. de ratos com o doador de H_2S, reagente de Lawesson (RL), inibiu marcantemente os sinais inflamatórios e nociceptivos da sinovite induzida por CGN (Ekundi-Valentim et al., 2010). A inibição da síntese endógena de H_2S com a DL-Propagylglicina (PGly) não afetou os parâmetros inflamatórios e nociceptivos, muito embora potencializou o número de macrófagos na cavidade articular dos animais com sinovite.

Noutro modelo experimental, de isquemia cerebral em ratos, Qu et al, (2006) observaram que a administração do NaHS aumentou significativamente o processo isquêmico nos animais, indicando novamente um papel pró-inflamatório do H_2S. Todavia, no modelo de isquemia e reperfusão cardíaca em camundongos, o tratamento dos animais com o Na_2S limitou a extensão da lesão e preservou a função do ventrículo esquerdo, conferindo assim um efeito citoprotetor e antiinflamatório para esse gás (Elrod et al., 2007). Estudo posterior de Wallace et al, (2009) reforça as propriedades antiinflamatórias dos doadores de H_2S num modelo de colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico em ratos. Segundo esses autores, o mecanismo envolvido é dependente, pelo menos em parte, da síntese de citocinas pró-inflamatórias. Esses mesmos autores observaram que a administração dos inibidores da síntese de H_2S agravava o quadro de colite e, consequentemente, aumentava a taxa de mortalidade.

Investigando-se a resposta nociceptiva, Kawabata et al, (2007) observaram que a administração i.pl. do doador de H_2S (NaHS) induz hipernocicepção mecânica em ratos, a qual foi revertida pela administração de inibidores da síntese de H_2S. Paralelamente, em modelo de nocicepção mecânica inflamatória induzida por LPS Cunha et al, (2008) observaram um efeito antiinflamatório para o H_2S. Segundo esses autores, a

hipernocicepção mecânica induzida pelo LPS foi reduzida pelo tratamento dos animais com o inibidor da síntese endógena de H_2S (PAG), bem como pelo doador exógeno de H_2S (NaHS).

No tocante ao papel antiinflamatório e antinociceptivo do H_2S, alguns grupos de pesquisa vêm desenvolvendo moléculas híbridas de relevância antiinflamatória e analgésica, como os AINES, associada a uma molécula doadora de H_2S. Em termos moleculares, os compostos híbridos antiinflamatórios doadores de H_2S compreendem uma molécula de um AINE conhecida combinada a uma molécula liberadora do H_2S [5 - (4-hidroxifenil)-3H-1,2-dithiole-3-tiona] (ADT-OH). Quando administradas, essas moléculas sofrem metabolização das carboxilesterases, que leva a liberação lenta de H_2S (Sidhapuriwala et al., 2007).

Dentre as moléculas híbridas disponíveis comercialmente, estão os derivados do diclofenaco (S-diclofenaco), ácido acetil-salicílico (S-aspirina) e naproxeno (ATB-346) (Sidhapuriwala et al., 2007; Liu et al., 2011; Wallace et al., 2009). O derivado do naproxeno (ATB-346) é uma das preparações de escolha, pois possui menor toxicidade cardiovascular em relação aos demais AINEs (Kearney et al., 2006). Ademais, o H_2S liberado do composto ATB-346, em baixas concentrações, protege o estômago das lesões do naproxeno e acelera a cicatrização de úlceras pré-existentes (Wallace et al., 2009).

Em modelo de dor viceral, Distrutti et al, (2006) observaram que o composto híbrido doador de H_2S derivado da mesalamina (ATB-429) (reduz a dor visceral em modelo de distensão colorretal em ratos, além de reduzir a magnitude das contrações abdominal nesse mesmo modelo. Além disto, Li et al, (2007) verificaram que o composto híbrido S-diclofenaco reduz a infiltração de leucócitos induzida por LPS no pulmão e fígado dos ratos, enquanto o derivado de mesalamina reduz a infiltração de outra população celular (granulócitos) em modelo de colite em rato (Fiorucci et al., 2007).

Em modelo de neuroinflamação *in vitro* (cultura de células da microglia), tanto o tratamento destas com S-diclofenaco quanto S-aspirina reduz a geração local de TNF-α, IL-6 e geração de NO, sugerindo que tais compostos possuem propriedades antiinflamatórias em células do SNC, tornando-as potenciais candidatos para o tratamento de doenças neurodegenerativas inflamatórias, como o Alzheimer e a doença de Parkinson.

Os mecanismos pelos quais o H_2S confere efeito antiinflamatório e anti-nociceptivo não foram totalmente elucidados, embora vários estudos vêm demonstrando o envolvimento de canais iônicos. Por exemplo, no modelo de distensão colorretal, o efeito protetor do H_2S parece estar relacionado à abertura dos canais de K^+ dependentes de ATP

(K^+_{ATP}) (Lee et al., 2010) , muito embora ainda não se sabe de que forma isto acontece para abrir os canais de K_{ATP} (Distrutti et al., 2005). Em paralelo, Jiang et al, (2010) observaram que o H_2S interage com resíduos extracelulares de cisteína de rvKir6.1/rvSUR_1 clonados.

A modulação de canais de Ca^{2+} tipo-T e tipo-L, canais de Na^+, canais de Cl^- e receptores de potencial transientes (ex.: receptores de potencial transitório do tipo V1 [TRPV1] e A1 [TRPA1]) também já foram demonstrados como possíveis mecanismos de ação para a resposta protetora do H_2S na dor e inflamação (Peers et al., 2012). Em termos moleculares, outros estudos sugerem que o efeito antiinflamatório do H_2S provém da inibição de fatores como o NF-κB e IκB-α (Gao et al., 2012).

1.3 Inflamação articular

Em geral, a articulação do tipo sinovial envolve movimentos de grande amplitude, na qual os ossos estão protegidos por uma membrana cartilaginosa e um tecido fibroso de alta resistência, que auxilia na proteção da junção (encontro) dos ossos, denominada cápsula articular. Essa estrutura se mantém estável pela ação dos ligamentos, que também são formados por tecidos fibrosos, podendo ser parte da cápsula articular, localizando-se fora ou dentro da mesma. Interiormente, a cápsula ou cavidade articular contém um líquido lubrificante, denominado sinóvia ou líquido sinovial (Cabral, 2006).

Devido à propriedade flexível das articulações, as lesões nessas estruturas são comuns com o tempo/idade, particularmente na articulação do joelho (Figura x), visto tratar-se de uma articulação móvel, que sustenta o peso do corpo. Assim, a estabilidade desta depende quase que inteiramente de seus ligamentos e músculos associados (Cabral, 2006). Desta feita, as mudanças degenerativas nessas articulações ocorrem devido ao desgaste e, também, oriundos de doenças autoimunes (ex.: artrite reumatoide) ou lesões, que podem resultar em processos inflamatórios.

Literalmente, o termo que descreve a inflamação articular é amplamente conhecido como artrite. Do prefixo “artro” (origem grega arthros), que significa articulação, e o sufixo “ite”, que significa inflamação, obtém-se a etimologia da palavra artrite. Substituindo-se o sufixo “ite” pelo sufixo “ose” (degeneração), forma-se a etimologia da palavra artrose. Todavia, o termo artrite é geralmente utilizado para descrever qualquer condição onde ocorra lesão da cartilagem. A inflamação, se presente, instala-se na membrana sinovial.

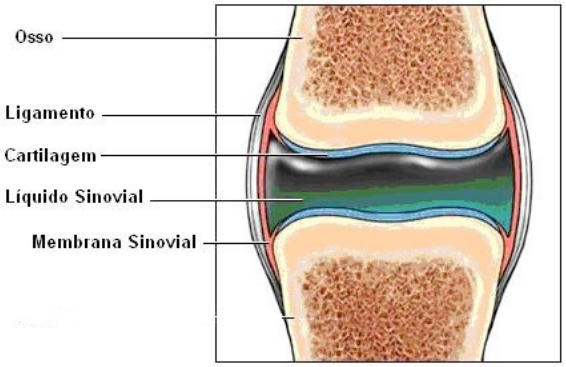

Figura 2. Representação da articulação sinovial (saudável) do joelho.
Fonte: Modificado de Gladis Franck, 2011

Dependendo do tipo e estágios da artrite, as sintomatologias são comuns, mesmo com a etiologia variada. Desta feita, acabam sendo confundidas entre si e inúmeros sinônimos se aplicam. A proporção da lesão na cartilagem bem como da inflamação na sinóvia pode variar; todavia, sabidamente a artrite reumatóide (AR) representa uma das doenças mais comuns e dolorosas do sistema articular (El Zorkany et al., 2013). Ademais, a osteoartrite e a artrite traumática são de grande ocorrência na população, sendo esta última mais comum aos jovens esportistas, e distingue-se das demais.

A osteoartrite relacionada à articulação do joelho, acomete cerca de 33,6% da população acima dos 65 anos de idade no mundo (Hame, 2013). Ainda segundo Senna (2004) a osteoartrite está presente em 4,14% da população brasileira. Já em relação ao surgimento da artrite de origem traumática, essa é mais comum em pessoas do sexo masculino e está fortemente associada ao desenvolvimento de uma osteoartrite no futuro (Clegg et al., 2010).

Já a AR é uma doença de caráter sistêmico inflamatório crônico e de natureza autoimune de grande complexidade e para a qual ainda não existe terapia que leve a cura (Kloesch et al., 2012). Nessa desordem, as causas são desconhecidas, mas sabe-se que vários componentes do sistema imunológico, como as citocinas, células T e B, quimiocinas, proteinases e outros mais, participam desse processo (Haseeb, Haqqi, 2013).

O tratamento para a AR vem sofrendo mudanças consideráveis nas ultimas décadas. Na prática, recomenda-se a terapia inicial com drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs), não biológicas como o metotrexato, azatioprina e ciclosporina. Porém, em casos de refratariedade recomenda-se o emprego de agentes biológicos, tais como

inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), o tocilizumab (anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-6) e o rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico anti-proteína de superfície celular CD20, encontrada primariamente em linfócitos B (Shetty et al., 2013). Além disso, o emprego na clínica médica e veterinária da glucosamina e condroitina tem crescido nos últimos anos (Eleotério et al., 2012; Ramiro et al., 2012), bem como a aplicação de inibidores de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK's), que vem sendo discutido como uma das formas complementares à terapia da AR. Todavia, o surgimento dos efeitos adversos desencadeados por tais agentes biológicos tem gerado controvérsias quanto ao uso e custo-benefício (Paunovic, 2013). Compete acrescentar que os agentes biológicos, além de causarem efeitos adversos como febre, calafrios, dor torácica, oscilação de pressão arterial, dispnéia, prurido e/ou urticária, também aumentam a chance de infecções (Nam et al., 2010). Adicionalmente, a terapia biológica gera gastos elevados, dificultando a adesão dos pacientes (Furneri et al., 2012).

Há mais de dez anos, a introdução no mercado dos inibidores seletivos da enzima COX 2 se apresentava como a alternativa mais viável, pois se acreditava que esses AINES seletivos para COX-2 promoveriam menor risco de desconforto e irritações no trato digestório quando comparados aos inibidores não seletivos da COX (Solomon et al., 2011). Porém, essa indicação passou a ser mais criteriosa após relatos de efeitos adversos graves no aparelho cardiovascular, rins e sistema nervoso central (Ferraz-Amaro et al., 2009).

No tratamento farmacológico do tipo sintomático, que tem por objetivo aliviar a sintomatologia da doença, auxiliando no retardo do progresso da doença, usa-se como fármacos de escolha, os AINES não seletivos e, em menos proporção, os seletivos para COX-2 e, os esteroides (AIES), que sabidamente induzem sérios efeitos adversos com a terapia prolongada, que muitos pacientes desconhecem (Ferraz-Amaro et al., 2009).

Em adição à terapia farmacológica, é importante ressaltar que alguns pacientes optam por terapias alternativas ou de suporte, que visam minimizar os sintomas da doença, assegurando maior qualidade de vida do paciente por muito mais tempo. Dentre estas, os banhos sulfurosos datam de longo período, onde os portadores de doenças musculoesqueléticas relatavam melhoras e, até, remissão dos sintomas da doença (Leibetseder et al., 2004). Outros estudos mais antigos sugerem que os banhos sulfurosos são seguros e eficazes na redução dos sintomas e sinais da AR por períodos longos, como três meses (Pratsel et al., 1992; Sukenik et al., 1990). Evidências bioquímicas em plasma

mostram que os banhos sulfurosos reduzem o estresse oxidativo em pacientes com osteoartrite, pois aumentam a atividade das enzimas antioxidantes e melhoram a taxa lipídica no sangue (Ekmekcioglu et al., 2002).

1.4 Dor neuropática

De acordo com a Associação Internacional de Estudos para Dor (IASP, 2011), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos que sugerem tal dano. Pode ser classificada quanto ao seu tempo de duração em dor aguda ou crônica. A dor aguda varia de um período rápido podendo chegar até aproximadamente três meses. Esse tipo de dor possui um valor biológico, uma função protetora de fuga e/ou defesa, que alerta o indivíduo sobre alguma alteração e posteriormente geralmente ocorre a, restauração da integridade do organismo. Ela frequentemente resulta de lesão tecidual ou doença, identificáveis facilmente que ao serem solucionadas eliminam a dor, além de ser tida também como um processo autolimitado.

Já a dor do tipo crônica geralmente persiste por um período superior a três meses podendo ser contínua ou recorrente. Não possui valor biológico de alerta para o indvíduo e usualmente não exerce função protetora (Galluzzi, 2007). Persiste além do período razoável de resolução da condição causal ou que acompanha doenças naturalmente crônicas, ou seja, persiste mesmo após a retirada do fator causal sendo considerada por si só como uma doença a ser tratada (Fornasari, 2012).

Em relação a origem da dor crônica, ela pode ser de origem neuropática, funcional e também nociceptiva. A dor crônica do tipo neuropática é um tipo de dor causada por uma lesão ou disfunção do sistema nervoso não podendo ser explicada por um processo de doença individual ou de um único local específico de danos e pode ser resultado de um trauma (síndrome de dor regional complexa, dor pós-operatória crônica (Fanea, Voroneanu 2008), infecção (neuralgia pós-herpética) (Gan et al., 2013), isquemia (neuropatia diabética) (Li et al., 2013) ou pode ser quimicamente induzida, por exemplo, como resultado de quimioterapia. Além do mais, a dor neuropática pode ser dividida em periférica, central ou mista (central e periférico) (Saha et al., 2012).

A dor neuropática induzida quimicamente por um antineoplásico como o Paclitaxel (PTX) é um grave problema a ser resolvido, pois se constitui como causa da não continuidade do tratamento, redução da dose do fármaco ou até mesmo hospitalização dos pacientes (Aoki et al., 2012).

Sabe-se ainda que a dor do câncer pode ser influenciada pelo tipo de câncer, localização e extensão do mesmo (Yamaguchi et al., 2012). Na Europa, por exemplo, a prevalência da dor severa a moderada em pacientes com câncer está próxima de 56% e nesses pacientes, cerca de 39% apresentam componentes de dor, característicos de dor neuropática (Virginie Piano et al., 2013).

Nas próximas três décadas, espera-se um aumento do número de casos de câncer ao redor de 20% nos países desenvolvidos e de 100% nos países em desenvolvimento. Atualmente, mais da metade dos nove milhões de casos novos de câncer ocorre nos países em desenvolvimento (Pimenta et al., 1997).

Em relação a fisiopatologia da dor crônica, sabe-se que ela tem inicio nos neurônios sensitivos primários, que vão detectar e converter estímulos nociceptivos em atividade elétrica. Posteriormente, essa resposta é conduzida pelos axônios dos nervos periféricos até as raízes dorsais e depois para o corno posterior da medula espinal. As fibras Aβ são as responsáveis pela transmissão dos sinais dos mecanoceptores de baixo limiar e as fibras do tipo C (não mielinizadas) junto com as fibras do tipo Aδ (mielinizadas) são as responsáveis pela transmissão dos estímulos nociceptivos (Klusakova et al., 2009). O estímulo então segue através de neurônios da medula espinal que vão se projetar no tálamo e núcleos do tronco.

A fisiopatologia da dor crônica ainda não é algo totalmente elucidado. Sabe-se, porém, que pode acontecer a nível periférico ou central. As alterações resultantes no sistema nervoso periférico são caracterizadas como sensibilização de terminações nervosas sensitivas em quadros como os de dor neuropática. Um dano tecidual vai resultar em diversas alterações químicas através da liberação de íons de potássio, substância P, peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP), bradicinina, prostaglandinas e outros mediadores liberados de maneira intracelular como íons H^+ e ATP (Chen et al., 2004). Essas substâncias vão agir aumentando a sensação dolorosa nos nociceptores.

A PGE_2 possui um importante papel na transmissão da sensação dolorosa, reduzindo o limiar de nocicepção ao se ligar com seus receptores específicos que por sua vez estão acoplados com quinases citoplasmáticas. O receptor de PGE_2 ativado vai ativar a adeniliato

ciclase, aumentando as concentrações de AMPc no interior da célula que por sua vez vai ativar a proteína quinase-A depende de AMPc que irá abrir canais de Na^+ propagando o impulso nervoso. Além do mais pode ocorrer a produção de fatores como IL-1β e TNF-α. A COX-2 é uma importante fonte de produção de PGE_2 que vai aumentar ainda mais a transmissão dolorosa. Bradicininas e leucotrienos também podem, de maneira direta, agir sobre os nociceptores, sensibilizando-os (Woolf, 2004).

A sensibilização a nível central, também ocorre em quadros de dor neuropática, sendo caracterizada por um aumento da excitabilidade na transmissão de neurônios nociceptivos (Schaible, Richter 2009). Primeiramente um forte estímulo nociceptivo chega aos neurônios aferentes secundários no corno dorsal causando uma abundante liberação de glutamato e outros peptídeos. A ativação dos recepetores AMPA de glutamato vai causar despolarização da membrana plasmática, remover os íons magnésio que estavam bloqueando os receptores NMDA, causando assim sua ativação (Woolf, 2004).

Os receptores NMDA nos neurônios aferentes secundários, vão ter papel importante na sensibilização central. Esses receptores são permeáveis aos ions cálcio que além de contribuir para a despolarização de neurônios de segunda ordem vão atuar como mensageiros ativando quinases dependente do cálcio/calmodulina. Essas quinases são responsáveis pela fosforilação dos receptores NMDA e consequente alteração da transmissão neuronal (Malik, Stillman 2009).

As alterações mais drásticas ocorrem quando neurônios de segunda ordem sofrem lterações genéticas, resultando em plasticidade neuronal alterada. Já foi observado em pacientes humanos e roedores que neurônios nociceptivos e fibras nervosas de baixo limiar que chegam até as laminas superficial e profunda do corno dorsal, respectivamente, vão passar por um processo de rearranjo físico na medula espinal aumentando a sensibilidade à dor. Esse processo ainda não é completamente elucidado e não se sabe como revertê-lo (Fornasari, 2012).

1.5 Justificativa do estudo

A relevância social e econômica das doenças articulares, em particular da AR, é alta no mundo inteiro, artrite reumatoide (AR) é uma doença com alta incidência e prevalência mundial que afeta cerca de 1-2% da população ao redor do mundo, sendo que,

aproximadamente, 15% destes apresentam manifestações graves da doença (Walsh et al., 2005). No cenário brasileiro a prevalência dessa doença atinge em torno de 0,46% da população, podendo causar danos sociais e econômicos significativos (Senna et al., 2004). De fato, recente boletim do Sistema Ùnico de Saúde (DATASUS, 2011) registrou 19.978 internações de pacientes com quadros clínicos de AR e outras poliartropatias inflamatórias, totalizando um dispêndio dos cofres públicos por volta de R$ 13.830.164,88. Cabe ressaltar que nesse montante nao estão inclusos os custos com medicamentos dispensados no ambulatório SUS. A alta prevalência e tratamentos pouco eficazes em pacientes que possuem dor crônica do tipo neuropática, admitindo-se que, apesar de todas as possibilidades terapêuticas, ainda é muito difícil ter uma remissão completa da dor neuropática. Somente 30 a 50% dos pacientes apresentam uma redução da dor clinicamente importante (Gilron et al., 2006). Percebe-se que novas opções terapêuticas mais eficazes, bem como estudos de mecanismos fisiopatológicos são ainda necessários, em vista dos efeitos adversos dos fármacos utilizados bem como o elevado custo para as classes terapêuticas mais novas.

Admitindo-se o potencial benéfico e protetor dos banhos sulfurosos, bem como dos doadores de H_2S (exógeno) em modelos experimentais de dor e inflamação, incluindo do nosso grupo (Ekundi-Valentim et al., 2010), acreditou-se ser pertinente aprofundar esse conhecimento, comparando o efeito da molécula híbrida doadora de H_2S associada ao AINE naproxeno (ATB-346) e o naproxeno isolado, bem como averiguar os mecanismos envolvidos no efeito protetor do doador de H_2S em nosso modelo experimental, além de observar se o doador de liberação lenta de H_2S, GYY 4137, é eficaz em modelo de dor neuropática induzida pro quimioterápico.

Acredita-se que a execução do presente projeto contribuiu para o melhor conhecimento do papel biológico desse gás, além de acrescentar informações na área de farmacologia da inflamação e dor, no que tange ao potencial de emprego de novos fármacos antiinflamatórios e analgésicos no tratamento de condições inflamatória/dolorosa aguda e crônica.

1.6 Objetivos e estratégias

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram:

1. Avaliar comparativamente o efeito do AINE naproxeno em relação ao efeito da molécula híbrida AINE (naproxeno) doadora de H_2S (ATB-346) no modelo de sinovite induzida por CGN, concomitantemente com as possíveis ações irritantes de ambas no estômago;

2. Caracterizar farmacologicamente os possíveis mecanismos envolvidos na ação protetora do doador de H_2S de liberação rápida, sobre os sinais e sintomas da sinovite induzida por CGN;

3. Avaliar o possível efeito do tratamento agudo com o doador de liberação lenta GYY 4137, na dor crônica induzida por quimioterápico.

Estratégias:

Para atingir tais objetivos, empregou-se modelos de doenças em ratos já estabelecidos na literatura e grupo, e ensaios funcionais (*in vivo*) e bioquímicos (*in vitro*), a saber:

I. Nas avaliações nociceptivas, empregou-se o teste de Von Frey para o registro da alodinia secundária, o teste de escore de deambulação para o registro de dor referida, o teste tópico (cutâneo) com acetona para avaliar a alodinia térmica ao frio e, por fim, o teste Rota Rod para avaliar a atividade motora;
II. A mensuração da inflamação articular (edema) foi realizada com o auxílio do paquímetro digital. A quantificação da população de células inflamatórias no lavado sinovial, bem como a atividade da enzima MPO na sinóvia e estômago, marcador de neutrófilo, foi realizada via contagem de células com base na morfologia destas e o ensaio colorimétrico (Bradley et al., 1982), respectivamente.
III. Avaliou-se a concentração de PGE_2 e citocinas (IL-1b e IL-10) na cavidade articular (sinóvia) via ensaio imunoenzimático (Elisa). A atividade de algumas enzimas

antioxidantes (GR, GPx e GST) foi realizada na sinóvia via reações de redução e outras, usando-se co-fatores;

IV. A biodisponibilidade (cinética) das moléculas ATB-346 e do naproxeno foi realizada com o auxílio de cromatografia líquida acoplado ao espectrômetro de massa (HPLC-MS-MS), usando-se o diclofenaco como padrão interno.

5 CONCLUSÕES

1. Este presente estudo produziu resultados comparativos e, até então originais, dos efeitos anti-inflamatório e analgésico da molécula híbrida AINES doadora de H_2S ATB-346 na artrite experimental induzida por CGN em ratos. Descreveu ainda a cinética e ação protetora no estômago desta molécula em relação ao naproxeno, até então desconhecida em tratamento agudo;

2. Apresentou estratégias farmacológicas de mecanismos de ação que, diferentemente dos achados de literatura, mostram que os canais de K^{+ATP} e Ca^{2+} tipo L não participam diretamente das respostas inibitórias do doador de H_2S (RL) sobre o quadro agudo da artrite (alodinia, edema e influxo celular na articulação).

3. Ao contrário, verificou-se que a via da GCs participa dos mecanismos antiinflamatórios do RL, enquanto os TRPV1 parecem modular os efeitos antinociceptivos.

4. Os mecanismos de sinalização molecular/intracelular envolvidos na resposta do RL não parecem depender da inibição geração de PGE2 e, tampouco, da ativação das vias do NFkB e AP-1.

5. Por fim, as análises preliminares no modelo de dor neuropática por quimioterápico estimula estudos futuros com o emprego do doador de H2S de liberação lenta, GYY 4137, na dor crônica, até então desconhecida na literatura.

6 REFERÊNCIAS

Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. J Neurosci. 1996;16:1066–71.

Aboubakr EM, Taye A, El-Moselhy MA, Hassan MK. Protective effect of hydrogen sulfide against cold restraint stress-induced gastric mucosal injury in rats. Arch Pharm Res. 2013 Jul 1.

Afify EA, Khedr MM, Omar AG, Nasser SA. The involvement of KATP channels in morphine-induced antinociception and hepatic oxidative stress in acute and inflammatory pain in rats. Fundam Clin Pharmacol. 2013 Dec;27(6):623-31.

Ahmadi S, Ebrahimi SS, Oryan S, Rafieenia F. Blockades of ATP-sensitive potassium channels and L-type calcium channels improve analgesic effect of morphine in alloxan-induced diabetic mice. Pathophysiology. 2012 Jun;19(3):171-7.

Ang SF, Sio SW, Moochhala SM, MacAry PA, Bhatia M. Hydrogen sulfide upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E metabolite in sepsis-evoked acute lung injury via transient receptor potential vanilloid type 1 channel activation. J Immunol. 2011 Nov 1;187(9):4778-87.

Aoki M, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Effect of synthetic eel calcitonin, elcatonin, on cold and mechanical allodynia induced by oxaliplatin and paclitaxel in rats. Eur J Pharmacol. 2012 Dec 5;696(1-3):62-9.

Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Jun;66(3):218-28.

Badou A, Jha MK, Matza D, Flavell RA. Emerging Roles of L-Type Voltage-Gated and Other Calcium Channels in T Lymphocytes. Front Immunol. 2013 Aug 30;4:243.Review.

Barabas ME, Stucky CL. TRPV1, but not TRPA1, in primary sensory neurons contributes to cutaneous incision-mediated hypersensitivity. Mol Pain. 2013 Mar 4;9:9.

Barbosa KP, Santos LA, Ribeiro EL, Fragoso IT, Rocha SW, Nunes AK, França ME, Silva BS, Silva AK, Donato MA, Gomes FO, Silva TG, Pitta IR, Pitta MR, Lima MC, Uchôa FD, Galdino SL, Peixoto CA. Reduction of carrageenan-induced acute pulmonary inflammation in mice by novel thiazolidinedione derivative LPSF/RA-4. Eur J Pharmacol. 2013 Sep 12.

* De acordo com:
International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. [updated 2011 Jul 15]. Available from: http://www.icmje.org

Benetti LR, Campos D, Gurgueira SA, Vercesi AE, Guedes CE, Santos KL, Wallace JL, Teixeira SA, Florenzano J, Costa SK, Muscará MN, Ferreira HH. Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo. Eur J Pharmacol. 2013 Jan 5;698(1-3):463-9.

Bhatia M, Wong FL, Fu D, Lau HY, Moochhala SM, Moore PK. Role of hydrogen sulfide in acute pancreatitis and associated lung injury. FASEB J. 2005 Apr;19(6):623-5.

Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. PLoS One. 2012;7(4):e35196.

Borghi SM, Carvalho TT, Staurengo-Ferrari L, Hohmann MS, Pinge-Filho P, Casagrande R, Verri WA Jr. Vitexin inhibits inflammatory pain in mice by targeting TRPV1, oxidative stress, and cytokines. J Nat Prod. 2013 Jun 28;76(6):1141-9.

Bothwell W, Verburg M, Wynalda M, Daniels EG, Fitzpatrick FA. A radioimmunoassay for the unstable pulmonary metabolites of prostaglandin E1 and E2: an indirect index of their in vivo disposition and pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther. 1982 Feb;220(2):229-35.

Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. J Neurooncol. 1999 Jan;41(2):107-16.

Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. J Invest Dermatol. 1982 Mar;78(3):206-9.

Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide. Mol Aspects Med. 2005 Feb-Apr;26(1-2):3-31.

Bucci M, Cirino G. Hydrogen sulphide in heart and systemic circulation. Inflamm Allergy Drug Targets. 2011 Apr;10(2):103-8.

Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, Martín MI, Nieto-Sampedro M, Goicoechea C. Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. Possible involvement of spinal glial cells. Eur J Pharmacol. 2012 May 5;682(1-3):62-72.

Cabral, C. M. N. (2006). Recuperação funcional da síndrome fêmoro-patelar: um estudo comparativo entre fortalecimento e alongamento muscular. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. Recuperado em 2013-04-07 de http://www.tese.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-16102006-163040/

Caliendo G, Cirino G, Santagada V, Wallace JL. Synthesis and biological effects of hydrogen sulfide (H2S): development of H2S-releasing drugs as pharmaceuticals. J Med Chem. 2010 Sep 9;53(17):6275-86.

Campolo M, Esposito E, Ahmad A, Di Paola R, Wallace JL, Cuzzocrea S. A hydrogen sulfide-releasing cyclooxygenase inhibitor markedly accelerates recovery from experimental spinal cord injury. FASEB J. 2013 Nov;27(11):489-99.

Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. Methods Enzymol. 1985;113:484-90.

Carozzi V, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, Avezza F, Crippa L, Ceresa C, Nicolini G, Bossi M, Cavaletti G. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. Eur J Cancer. 2009 Mar;45(4):656-65.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997 Oct 23;389(6653):816-24.

Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G.Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. Neurotoxicology. 1997;18(1):137-45.

Chen H, Lamer TJ, Rho RH, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2004;79:1533-45.

Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. Pain. 1994 Dec;59(3):369-76.

Choi EM, Lee YS. Luteolin suppresses IL-1beta-induced cytokines and MMPs production via p38 MAPK, JNK, NF-kappaB and AP-1 activation in human synovial sarcoma cell line, SW982. Food Chem Toxicol. 2010 Oct;48(10):2607-11.

Clegg TE, Roberts CS, Greene JW, Prather BA. Hip dislocations- epidemiology, treatment, and outcomes. Injury. 2010 Apr;41(4):329-34.

Coletta C, Papapetropoulos A, Erdelyi K, Olah G, Módis K, Panopoulos P, Asimakopoulou A, Gerö D, Sharina I, Martin E, Szabo C. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 5;109(23):9161-6.

Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. Acta Biomed. 2007 Aug;78(2):96-110.

Costa SK, Kumagai Y, Brain SD, Teixeira SA, Varriano AA, Barreto MA, de Lima WT, Antunes E, Muscará MN, Costa SK. Involvement of sensory nerves and TRPV1 receptors in the rat airway inflammatory response to two environment pollutants:diesel exhaust particles (DEP) and 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ). Arch Toxicol. 2010 Feb;84(2):109-17.

Costell MH, Ancellin N, Bernard RE, Zhao S, Upson JJ, Morgan LA, Maniscalco K, Olzinski AR, Ballard VL, Herry K, Grondin P, Dodic N, Mirguet O, Bouillot A, Gellibert F, Coatney RW, Lepore JJ, Jucker BM, Jolivette LJ, Willette RN, Schnackenberg CG, Behm DJ. Comparison of

soluble guanylate cyclase stimulators and activators in models of cardiovascular disease associated with oxidative stress. Front Pharmacol. 2012;3:128.

Cunha TM, Dal-Secco D, Verri WA Jr, Guerrero AT, Souza GR, Vieira SM, Lotufo CM, Neto AF, Ferreira SH, Cunha FQ. Dual role of hydrogen sulfide in mechanical inflammatory hypernociception. Eur J Pharmacol. 2008;590(1-3):127-35.

Dada J, Pinder AG, Lang D, James PE. Oxygen mediates vascular smooth muscle relaxation in hypoxia. PLoS One. 2013;8(2):e57162.

Deng L, Guindon J, Vemuri VK, Thakur GA, White FA, Makriyannis A, Hohmann AG. The maintenance of cisplatin- and paclitaxel-induced mechanical and cold allodynia is suppressed by cannabinoid CB_2 receptor activation and independent of CXCR4 signaling in models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Mol Pain. 2012 Sep 22;8:71.

DATASUS. Sistema de Informa-ções Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def> Acessado em: 13/08/2013.

di Villa Bianca Rd, Coletta C, Mitidieri E, De Dominicis G, Rossi A, Sautebin L, Cirino G, Bucci M, Sorrentino R. Hydrogen sulphide induces mouse paw oedema through activation of phospholipase A2. Br J Pharmacol. 2010 Dec;161(8):1835-42

Distrutti E, Sediari L, Mencarelli A, Renga B, Orlandi S, Russo G, Caliendo G, Santagada V, Cirino G, Wallace JL, Fiorucci S. 5-Amino-2-hydroxybenzoic acid 4-(5-thioxo-5H-[1,2]dithiol-3yl)-phenyl ester (ATB-429), a hydrogen sulfide-releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of postinflammatory hypersensitivity. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Oct;319(1):447-58.

Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. Arthritis Res Ther. 2007;9(3):212.

Drews G, Düfer M. Role of K(ATP) channels in β-cell resistance to oxidative stress. Diabetes Obes Metab. 2012 Oct;14 Suppl 3:120-8.

Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W. Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002 Aug;9(4):216-20.

El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, Al Emadi S, Benitha R, Al Awadhi A,Bouajina E, Laatar A, El Badawy S, Al Badi M, Al-Maini M, Al Saleh J, Alswailem R, Ally MM, Batha W, Djoudi H, El Garf A, El Hadidi K, El Marzouqi M, Hadidi M,Maharaj AB, Masri AF, Mofti A, Nahar I, Pettipher CA, Spargo CE, Emery P.Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa:could the EULAR recommendations be the start of a solution? Clin Rheumatol. 2013 Feb;32(2):151-9.

Eleotério RB, Borges APB, Pontes KCS, Fernandes NA, Soares PF, Silva MB, Martins NJS, & Machado JP. Glucosamine and chondroitin sulfate in the repair of osteochondral defects in dogs - clinical-radiographic analysis. *Revista Ceres*, 2012 *59*(5), 587-596.

Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W. Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002 Aug;9(4):216-20.

Ekundi-Valentim E, Santos KT, Camargo EA, Denadai-Souza A, Teixeira SA, Zanoni CI, Grant AD, Wallace J, Muscará MN, Costa SK. Differing effects of exogenous and endogenous hydrogen sulphide in carrageenan-induced knee joint synovitis in the rat. Br J Pharmacol. 2010 Apr;159(7):1463-74.

Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, Doeller JE, Kraus DW, Tao L, Jiao X, Scalia R, Kiss L, Szabo C, Kimura H, Chow CW, Lefer DJ. Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Sep 25;104(39):15560-5.

Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun. 2002 May 24;293(5):1485-8.

Fanea R, Voroneanu M. [Patient-marker of failure of post-operatory progress in dento-alveolar surgery]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2008 Oct-Dec;112(4):1084-7.

Fernandes D, Assreuy J. Involvement of guanylate cyclase and potassium channels on the delayed phase of mouse carrageenan-induced paw oedema. Eur J Pharmacol. 2004 Oct 6;501(1-3):209-14.

Ferraz-Amaro I, Machín S, Carmona L, González-Alvaro I, Díaz- González F; EMECAR study group. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-infl ammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. Reumatol Clin 2009; 5(6):252–8.

Filipovic MR, Miljkovic J, Allgäuer A, Chaurio R, Shubina T, Herrmann M, Ivanovic-Burmazovic I. Biochemical insight into physiological effects of H_2S: reaction with peroxynitrite and formation of a new nitric oxide donor, sulfinyl nitrite. Biochem J. 2012 Jan 15;441(2):609-21.

Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, Zanardo R, Renga B, Di Sante M, Morelli A, Cirino G, Wallace JL. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. Gastroenterology. 2005 Oct;129(4):1210-24.

Fiorucci S, Orlandi S, Mencarelli A, Caliendo G, Santagada V, Distrutti E, Santucci L, Cirino G, Wallace JL. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. Br J Pharmacol. 2007 Apr;150(8):996-1002.

Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. Pain. 2004 May;109(1-2):150-61.

Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. Methods Enzymol.1984;105:114-21.

Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. Clin Drug Investig. 2012 Feb;32 Suppl 1:45-52.

Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, Rubin M, DeAngelis LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. Neurology. 1996 Jul;47(1):115-8.

Freitas A, Alves-Filho JC, Secco DD, Neto AF, Ferreira SH, Barja-Fidalgo C,Cunha FQ. Heme oxygenase/carbon monoxide-biliverdin pathway down regulates neutrophil rolling, adhesion and migration in acute inflammation. Br J Pharmacol.2006 Oct;149(4):345-54. Epub 2006 Sep 4.

Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, Bellelli S, Cortesi PA, Turchetti G. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):72-84.

Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. J Am Osteopath Assoc. 2007 Nov;107(10 Suppl 6):ES39-48.

Gan EY, Tian EA, Tey HL. Management of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. Am J Clin Dermatol. 2013 Mar 2.

Gao C, Xu DQ, Gao CJ, Ding Q, Yao LN, Li ZC, Chai W. An exogenous hydrogen sulphide donor, NaHS, inhibits the nuclear factor κB inhibitor kinase/nuclear factor κb inhibitor/nuclear factor-κB signaling pathway and exerts cardioprotective effects in a rat hemorrhagic shock model. Biol Pharm Bull. 2012;35(7):1029-34.

Gauchan P, Andoh T, Kato A, Sasaki A, Kuraishi Y. Effects of the prostaglandin E1 analog limaprost on mechanical allodynia caused by chemotherapeutic agents in mice. J Pharmacol Sci. 2009 Mar;109(3):469-72.

Gong QH, Wang Q, Pan LL, Liu XH, Xin H, Zhu YZ. S-propargyl-cysteine, a novel hydrogen sulfide-modulated agent, attenuates lipopolysaccharide-induced spatial learning and memory impairment: involvement of TNF signaling and NF-κB pathway in rats. Brain Behav Immun. 2011 Jan;25(1):110-9.

Habig WH, Pabst MJ, Fleischner G, Gatmaitan Z, Arias IM, Jakoby WB. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974 Oct;71(10):3879-82.

Hame SL, Alexander RA. Knee osteoarthritis in women. Curr Rev Musculoskelet Med. 2013 Mar 8.

Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. Clin Immunol. 2013 Jan 6;146(3):185-196.

Hara K, Saito Y, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y. Antinociceptive effects of intrathecal L-type calcium channel blockers on visceral and somatic stimuli in the rat. Anesth Analg. 1998 Aug;87(2):382-7.

Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to câncer chemoprotection and drug resistance. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1995;30(6):445-600.

Hess LM, Barakat R, Tian C, Ozols RF, Alberts DS. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2):260-5.

Hsu CC, Lin RL, Lee LY, Lin YS. Hydrogen sulfide induces hypersensitivity of rat capsaicin-sensitive lung vagal neurons: role of TRPA1 receptors. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Oct;305(7):R769-79.

Hu LF, Wong PT, Moore PK, Bian JS. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. J Neurochem. 2007 Feb;100(4):1121-8.

Hu LF, Lu M, Tiong CX, Dawe GS, Hu G, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. Aging Cell. 2010 Apr;9(2):135-46.

Hutter MM, Wick EC, Day AL, Maa J, Zerega EC, Richmond AC, Jordan TH, Grady EF, Mulvihill SJ, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid (TRPV-1) promotes neurogenic inflammation in the pancreas via activation of the neurokinin-1 receptor (NK-1R). Pancreas. 2005 Apr;30(3):260-5.

Ibrahim M, Derbyshire ER, Marletta MA, Spiro TG. Probing soluble guanylate cyclase activation by CO and YC-1 using resonance Raman spectroscopy. Biochemistry. 2010 May 11;49(18):3815-23.

Irvine JC, Ganthavee V, Love JE, Alexander AE, Horowitz JD, Stasch JP, Kemp-Harper BK, Ritchie RH. The soluble guanylyl cyclase activator bay 58-2667 selectively limits cardiomyocyte hypertrophy. PLoS One. 2012;7(11):e44481.

Jhaveri MD, Elmes SJ, Kendall DA, Chapman V. Inhibition of peripheral vanilloid TRPV1 receptors reduces noxious heat-evoked responses of dorsal horn neurons in naïve, carrageenan-inflamed and neuropathic rats. Eur J Neurosci. 2005 Jul;22(2):361-70.

Jesse CR, Bortolatto CF, Savegnago L, Rocha JB, Nogueira CW. Involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of tramadol in the rat forced swimming test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Dec 12;32(8):1838-43.

Jia J, Xiao Y, Wang W, Qing L, Xu Y, Song H, Zhen X, Ao G, Alkayed NJ, Cheng J. Differential mechanisms underlying neuroprotection of hydrogen sulfide donors against oxidative stress. Neurochem Int. 2013 Jun;62(8):1072-8.

Jiang B, Tang G, Cao K, Wu L, Wang R. Molecular mechanism for H2S-induced activation of KATP channels. Antioxid. Redox Signal. 2010 12:1167–78

Kashfi K, Olson KR. Biology and therapeutic potential of hydrogen sulfide and hydrogen sulfide-releasing chimeras. Biochem Pharmacol. 2013 Mar 1;85(5):689-703.

Katsuyama S, Sato K, Yagi T, Kishikawa Y, Nakamura H. Effects of repeated milnacipran and fluvoxamine treatment on mechanical allodynia in a mouse paclitaxel-induced neuropathic pain model. Biomed Res. 2013 Apr;34(2):105-11.

Kawabata A, Ishiki T, Nagasawa K, Yoshida S, Maeda Y, Takahashi T, Sekiguchi F, Wada T, Ichida S, Nishikawa H. Hydrogen sulfide as a novel nociceptive messenger. Pain 2007 132:74-81.

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.

Khakzad MR, Mirsadraee M, Mohammadpour A, Ghafarzadegan K, Hadi R, Saghari M, Meshkat M. Effect of verapamil on bronchial goblet cells of asthma: an experimental study on sensitized animals. Pulm Pharmacol Ther. 2012 Apr;25(2):163-8.

Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. FASEB J. 2004 Jul;18(10):1165-7. Epub 2004 May 20.

Kimura H, Nagai Y, Umemura K, Kimura Y. Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation. Antioxid Redox Signal. 2005 May-Jun;7(5-6):795-803. Review.

Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system. Neurochem Int. 2013 Nov;63(5):492-7.

Kloesch B, Liszt M, Krehan D, Broell J, Kiener H, Steiner G. High concentrations of hydrogen sulphide elevate the expression of a series of pro-inflammatory genes in fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid and osteoarthritis patients. Immunol Lett. 2012 Jan 30;141(2):197-203.

Klusakova I, Dubovy P. Experimental models of peripheral neuropathic pain based on traumatic nerve injuries - an anatomical perspective. Ann Anat 2009;191:248-59.

Kodela R, Chattopadhyay M, Kashfi K. NOSH-Aspirin: A Novel Nitric Oxide-Hydrogen Sulfide-Releasing Hybrid: A New Class of Anti inflammatory Pharmaceuticals. ACS Med Chem Lett. 2012 Mar 8;3(3):257262.

Koenders, M.I.; Joosten, L. A. B.; Vandenberg, W. B. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006 v. 65, n. 3, p. 29-33.

Kubo S, Doe I, Kurokawa Y, Kawabata A. Hydrogen sulfide causes relaxation in mouse bronchial smooth muscle. J Pharmacol Sci. 2007 Aug;104(4):392-6.

Lan T, Yang ZL, Yang X, Liu YJ, Wang XR, Zeng QY. Extensive functional diversification of the Populus glutathione S-transferase supergene family. Plant Cell. 2009 Dec;21(12):3749-66.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda). 2013 Jul;28(4):262-9.

Lee M, Sparatore A, Del Soldato P, McGeer E, McGeer PL. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs attenuate neuroinflammation induced by microglial and astrocytic activation. Glia. 2010 Jan 1;58(1):103-13

Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, Im HJ. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene. 2013 Sep 25;527(2):440-7.

Lee M, McGeer E, Kodela R, Kashfi K, McGeer PL. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide and hydrogen sulfide releasing hybrid, attenuates neuroinflammation induced by microglial and astrocytic activation: a new candidate for treatment of neurodegenerative disorders. Glia. 2013 Oct;61(10):1724-34.

Leibetseder V, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W, Ekmekcioglu C. Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. Clin Chim Acta. 2004 May;343(1-2):105-11

Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen. Eur J Neurosci. 2008 Feb;27(4):917-22.

Li L, Fox B, Keeble J, Salto-Tellez M, Winyard PG, Wood ME, Moore PK, Whiteman M. The complex effects of the slow-releasing hydrogen sulfide donor GYY4137 in a model of acute joint inflammation and in human cartilage cells. J Cell Mol Med.2013 Mar;17(3):365-76.

Li, L. et al.Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative. Free Radic. Biol. Med. 2007, 42, 706–719

Li L, Salto-Tellez M, Tan CH, Whiteman M, Moore PK. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. Free Radic Biol Med. 2009 Jul 1;47(1):103-13.

Liu YY, Sparatore A, Del Soldato P, Bian JS. H2S releasing aspirin protects amyloid beta induced cell toxicity in BV-2 microglial cells. Neuroscience. 2011 Oct 13;193:80-8.

Luongo L, Costa B, D'Agostino B, Guida F, Comelli F, Gatta L, Matteis M, Sullo N, De Petrocellis L, de Novellis V, Maione S, Di Marzo V. Palvanil, a non-pungent capsaicin analogue, inhibits inflammatory and neuropathic pain with little effects on bronchopulmonary function and body temperature. Pharmacol Res. 2012 Sep;66(3):243-50.

Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013 Nov;9(11):65464.

Malik B, Stillman M. Pain Syndromes. In: Savitz S, Ronthal M, editors. Neurology Review for Psychiatrists. 1st Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 253-5

Melin E, Lindroos E, Lundberg IE, Borg K, Korotkova M. Elevated expression of Prostaglandin E2 synthetic pathway in skeletal muscle of prior polio patients. J Rehabil Med. 2013 Oct 25.

Mendes-Silverio CB, Leiria LO, Morganti RP, Anhê GF, Marcondes S, Mónica FZ,De Nucci G, Antunes E. Activation of haem-oxidized soluble guanylyl cyclase with BAY 60-2770 in human platelets lead to overstimulation of the cyclic GMP signaling pathway. PLoS One. 2012;7(11):e47223.

Morales-Lázaro SL, Simon SA, Rosenbaum T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). J Physiol. 2013 Jul 1;591(Pt 13):3109-21.

Morel A, Malinowska J, Olas B. Antioxidative properties of hydrogen sulfide may involve in its antiadhesive action on blood platelets. Clin Biochem. 2012 Dec;45(18):1678-82.

Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H. Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. FASEB J. 2004 Mar;18(3):557-9.

Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewé R, Smolen JS, Emery P, Buch MH. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):976-86.

Nieto FR, Entrena JM, Cendán CM, Pozo ED, Vela JM, Baeyens JM. Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice. Pain. 2008 Jul 31;137(3):520-31.

Okubo K, Takahashi T, Sekiguchi F, Kanaoka D, Matsunami M, Ohkubo T, Yamazaki J, Fukushima N, Yoshida S, Kawabata A. Inhibition of T-type calcium channels and hydrogen sulfide-forming enzyme reverses paclitaxel-evoked neuropathic hyperalgesia in rats. Neuroscience. 2011 Aug 11;188:148-56.

Omote K, Iwasaki H, Kawamata M, Satoh O, Namiki A. Effects of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. Anesth Analg. 1995 Mar;80(3):444-8.

Otsuki T, Nakahama H, Niizuma H, Suzuki J. Evaluation of the analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain. Brain Res. 1986 Feb 19;365(2):235-40.

Ott IM, Alter ML, von Websky K, Kretschmer A, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K, Raila J, Henze A, Stasch JP, Hocher B. Effects of stimulation of soluble guanylate cyclase on diabetic nephropathy in diabetic eNOS knockout mice on top of angiotensin II receptor blockade. PLoS One.2012;7(8):e42623.

Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. CA Cancer J Clin. 2011 May-Jun;61(3):157-82.

Papapetropoulos A, Simoes DC, Xanthou G, Roussos C, Gratziou C. Soluble guanylyl cyclase expression is reduced in allergic asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Jan;290(1):L179-84.

Paunovic V, Harnett MM. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for rheumatoid arthritis. Drugs. 2013 Feb;73(2):101-15.

Peers C, Bauer CC, Boyle JP, Scragg JL, Dallas ML. Modulation of ion channels by hydrogen sulfide. Antioxid Redox Signal. 2012 Jul 1;17(1):95-105.

Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, Hekster Y, Kress H, Lanteri-Minet M, Burgers J, Treede RD, Engels Y, Vissers K. Treatment for Neuropathic Pain in Patients with Cancer: Comparative Analysis of Recommendations in National Clinical Practice Guidelines from European Countries. Pain Pract. 2013 Jan 30.

Pinto S, Rao AV, Rao A. Lipid peroxidation, erythrocyte antioxidants and plasma antioxidants in osteoarthritis before and after homeopathic treatment. Homeopathy. 2008 Oct;97(4):185-9.

Pimenta CA, Koizumi MS, Teixeira MJ. [Cancer pain: characteristics and management]. Revista Brasileira de Cancerologia – 1997, Volume 43 n°1 Jan/Fev/Mar. Portuguese.

Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. CNS Drugs. 2008;22(4):291-324. Review.

Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. Pain 2001;94:293–304.

Pratsel HG, Eigner UM, Weinert D, Limbach B. [The analgesic efficacy of sulfur mud baths in treating rheumatic diseases of the soft tissues. A study using the double-blind control method]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1992 May-Jun;(3):37-41.

Qu K, Chen CP, Halliwell B, Moore PK, Wong PT. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. Stroke. 2006 Mar;37(3):889-93.

Rahman W, Dickenson AH. Voltage gated sodium and calcium channel blockers for the treatment of chronic inflammatory pain. Neurosci Lett. 2013 Aug 11.

Ramakrishnan P, Hecht BA, Pedersen DR, Lavery MR, Maynard J, Buckwalter JA, Martin JA. Oxidant conditioning protects cartilage from mechanically induced damage. J Orthop Res. 2010 Jul;28(7):914-20.

Ramiro S, Radner H, van der Heijde DM, Buchbinder R, Aletaha D, Landewé RB.Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol Suppl. 2012 Sep;90:47-55.

Rashid S, Heer JK, Garle MJ, Alexander SP, Roberts RE. Hydrogen sulphide-induced relaxation of porcine peripheral bronchioles. Br J Pharmacol. 2013 Apr;168(8):1902-10.

Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH. Toxicology of hydrogen sulfide. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1992, 32: 109–134.

Rodrigues, L. (2012). Efeito de doadores ddo H2S no controle do prurido e inflamação cutânea em camundongos. Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. Recuperado em 2013-04-07, de http:/www.teses.usp.br/teses/disponíveis/42/42136/tde-18092012-093925/

Rodríguez MJ, Martínez-Moreno M, Ortega FJ, Mahy N. Targeting microglial K(ATP) channels to treat neurodegenerative diseases: a mitochondrial issue. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:194546.

Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993;(15):107-15.
Saha L, Hota D, Chakrabarti A. Evaluation of lercanidipine in Paclitaxel-induced neuropathic pain model in rat: a preliminary study. Pain Res Treat; 2012:143579.

Sakurai M, Egashira N, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat: involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):165-74.

Salvemini D, Kim SF, Mollace V. Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Apr 1;304(7):R473-87.

Salvemini D, Masferrer JL. Interactions of nitric oxide with cyclooxygenase:in vitro, ex vivo, and in vivo studies. Methods Enzymol. 1996;269:12-25. Review.

Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. Langen- becks Arch Surg 2004; 389 (4): 237-43

Schmidtko A, Gao W, König P, Heine S, Motterlini R, Ruth P, Schlossmann J, Koesling D, Niederberger E, Tegeder I, Friebe A, Geisslinger G. cGMP produced by NO-sensitive guanylyl cyclase essentially contributes to inflammatory and neuropathic pain by using targets different from cGMP-dependent protein kinase I. J Neurosci. 2008 Aug 20;28(34):8568-76.

Searcy DG, Lee SH. Sulfur reduction by human erythrocytes. J Exp Zool 1998, 282: 310–322.

Sekiguchi F, Kawabata A. T-type calcium channels: functional regulation and implication in pain signaling. J Pharmacol Sci. 2013;122(4):244-50.

Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):594-7.

Sheihet L, Garbuzenko OB, Bushman J, Gounder MK, Minko T, Kohn J. Paclitaxel in tyrosine-derived nanospheres as a potential anti-cancer agent: in vivo evaluation of toxicity and efficacy in comparison with paclitaxel in Cremophor. Eur J Pharm Sci. 2012 Feb 14;45(3):320-9.

Shetty S, Fisher MC, Ahmed AR. Review on the influence of protocol design on clinical outcomes in rheumatoid arthritis treated with rituximab. Ann Pharmacother. 2013 Mar;47(3):311-23. doi: 10.1345/aph.1R574. Epub 2013 Feb 27.

Shi WW, Yang Y, Shi Y, Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012 Feb 25;64(1):1-13. Review.

Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Nagahara N, Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. J Biochem 2009, 146: 623–626.

Sidhapuriwala J, Li L, Sparatore A, Bhatia M, Moore PK. Effect of S-diclofenac, a novel hydrogen sulfide releasing derivative, on carrageenan-induced hindpaw oedema formation in the rat. Eur J Pharmacol. 2007 Aug 13;569(1-2):149-54.

Sirmagul B, Kilic FS, Batu O, Erol K. The effects of verapamil on stress- and histamine-induced gastric lesions in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004 Dec;26(10):763-7.

Smith PK, Nilius B. Transient receptor potentials (TRPs) and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Feb;13(1):93-100.

Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol. 2013;218:279-313.

Steinbrecher KA, Harmel-Laws E, Garin-Laflam MP, Mann EA, Bezerra LD, Hogan SP, Cohen MB. Murine guanylate cyclase C regulates colonic injury and inflammation. J Immunol. 2011 Jun 15;186(12):7205-14.

Stipanuk MH, Beck PW. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat. Biochem J. 1982 Aug 15;206(2):267-77.

Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. Arch Intern Med 2010; 170(22):1968–76. [Erratum in: Arch Intern Med 2011; 171(5):403]

Song S, Yu B, Wei Y, Wientjes MG, Au JL. Low-dose suramin enhanced paclitaxel activity in chemotherapy-naive and paclitaxel-pretreated human breast xenograft tumors. Clin Cancer Res. 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6058-65.

Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J. Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area. Ann Rheum Dis. 1990 Feb;49(2):99-102.

Sun L, Wang H, Hu J, Han J, Matsunami H, Luo M. Guanylyl cyclase-D in the olfactory CO2 neurons is activated by bicarbonate. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 2010;106(6):2041-6.

Sun Y, Tang CS, DU JB, Jin HF. Hydrogen sulfide and vascular relaxation. Chin Med J (Engl). 2011 Nov;124(22):3816-9. Review.

Szallasi A, Blumberg PM. Complex Regulation of TRPV1 by Vanilloids. In: Liedtke WB, Heller S, editors. TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades. Boca Raton (FL): CRC Press; 2007. Chapter 6.

Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. Eur J Pharmacol. 2013 Mar 14.

Takahashi N, Kozai D, Mori Y. TRP channels: sensors and transducers of gasotransmitter signals. Front Physiol. 2012;3:324.

Teles, A. M. (2007). Contribuição farmacológica à gênese da inflamação neurogênica em vias aéreas de ratos frente a dois poluentes: Partículas eliminadas na exaustão do diesel (PED) e 1,2-naftoquinona (1,2-NQ). Tese de Doutorado, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. Recuperado em 2013-04-29, de http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-24092007-094137/

Von Frey M. Untersuchungen uber die Sinnesfunktion der menschlichen Haut; Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz. Abh Mathemphys Clas Kgl Sachs Ges Wiss 1897;23:208–217

Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. Trends Pharmacol Sci. 2007 Oct;28(10):501-5. Epub 2007 Sep 19. Review.

Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. FASEB J. 2007 Dec;21(14):4070-6. Epub 2007 Jul 18.

Wallace JL, Vong L, McKnight W, Dicay M, Martin GR. Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats. Gastroenterology. 2009 Aug;137(2):569-78, 578.e1.

Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). Br J Pharmacol. 2010 Mar;159(6):1236-46.

Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. Physiol Rev. 2012 Apr;92(2):791-896.

Wang TX, Shi XY, Liu YH. Endogenous cystathionine-gamma-lyase/hydrogen sulfide pathway regulates apoptosis of HepG2 cells. Yao Xue Xue Bao. 2013 Aug;48(8):1233-40.

Wick EC, Hoge SG, Grahn SW, Kim E, Divino LA, Grady EF, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide, and substance P mediate nociception in acute pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006 May; 290(5):G959-69.

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann In- tern Med 2004; 140 (6): 441-51

Yamaguchi T, Narita M, Morita T, Kizawa Y, Matoba M. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. Jpn J Clin Oncol. 2012 Dec;42(12):1120-7.

Yan SK, Chang H, Wang L, Wu R, Wang QH. Effects of hydrogen sulfide on homocysteine-induced oxidative stress in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:485-91.

Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K, Meng Q, Mustafa AK, Mu W, Zhang S, Snyder SH, Wang R. H2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. Science. 2008 Oct 24;322(5901):587-90.

Yoon PJ, Parajuli SP, Zuo DC, Shahi PK, Oh HJ, Shin HR, Lee MJ, Yeum CH, Choi S, Jun JY. Interplay of hydrogen sulfide and nitric oxide on the pacemaker activity of interstitial cells of cajal from mouse small intestine. Chonnam Med J. 2011 Aug;47(2):72-9.

Zanardo RC, Brancaleone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. FASEB J. 2006 Oct;20(12):2118-20.

Zanchet EM, Cury Y. Peripheral tackykinin and excitatory amino acid receptors mediate hyperalgesia induced by Phoneutria nigriventer venom. Eur J Pharmacol. 2003 Apr 25;467(1-3):111-8.

Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener.EMBO J. 2001 Nov 1;20(21):6008-16.

Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. Mol Pain. 2012 Jul 28;8:55.