

**Universidade Federal do Ceará**  
**Unidade Multiusuário NPDM**

**MECANISMOS NEURAIS DA DISMOTILIDADE GASTRINTESTINAL NA  
MUCOSITE EXPERIMENTAL POR 5-FLUOROURACIL: O PAPEL DOS  
MACRÓFAGOS RESIDENTES**

**1. Informações do Projeto**

**Proponente:** PEDRO MARCOS GOMES SOARES

**CPF:** 74208497300

**Comitê de Ética:** CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

**2. Descrição**

A mucosite é o maior problema causado pelo tratamento quimioterápico (KEEFE et al., 2004) e radioterápico (DUCAN; GRANT, 2003; KEEFE et al., 2004). Sua ocorrência varia de 40%, em pacientes que recebem a dose usual do quimioterápico, a 100% dos pacientes que se submetem a doses elevadas de quimioterápicos, afetando mais de dois milhões de pessoas no mundo a cada ano (KRISHNA et al., 2011; GIBSON et al., 2013). Em casos de tratamento por 5-Fluorouracil (5-FU), a incidência da mucosite intestinal ocorre em 50 a 80% dos pacientes tratados (SMITH et al., 2008; BENSON et al., 2004). Contudo, sabe-se que tanto no processo inflamatório e pós-inflamatório da mucosite existe uma hiperresponsividade do músculo gastrointestinal a agonistas, porém, esses mecanismos não estão esclarecidos (MOREELS et al., 2001). Uma hipótese plausível está fundamentada em uma possível interação da microbiota com macrófagos residentes e Sistema Nervoso Entérico (SNE). Essa ideia se apoia no fato de existir uma fase do curso da mucosite que ocorre a ulceração da mucosa e submucosa (SONIS et al., 2004), logo, produtos da microbiota intestinal poderiam estar atuando diretamente sobre o controle da musculatura lisa, culminando com a dismotilidade. Assim, por falta de conhecimento desse mecanismo a terapêutica do tratamento dessas desordens são paliativos e não oferecem subsídios para solucionar o problema base da desordem. Os macrófagos residentes são um subconjunto de macrófagos teciduais que contribuem para o desenvolvimento normal do tecido, além de proporcionar suporte trófico e agirem como sentinelas do sistema imunológico (WYNN et al., 2013). A ativação dessas células ocorre excepcionalmente através do receptor de citocina CSF-1R, uma vez que ratos CSFR1<sup>-/-</sup> tem sua ausência quase completa. Já o controle do peristaltismo pelos macrófagos residentes é feito através da secreção de uma citocina específica, a Proteína Morfogenética Óssea 2 (BPM-2), e ao contrário do que se pensava, essa regulação é direta sobre os neurônios entéricos, uma vez que eles possuem o receptor BPM2R (MULLER et al., 2014) e não sobre as ICC (MIKKELSEN, 2010). Além disso, os neurônios entéricos produzem o CSF-1, fator específico de ativação dos macrófagos residentes (MULLER et al., 2014).

**3. Justificativa de Uso**

Venho por meio deste, solicitar o uso das dependências do Laboratório de Neurofarmacologia para realizar a dosagem de serotonina (5-HT) em amostras de Fundo de estômago, duodeno, jejuno e íleo, pela técnica de HPLC. A mesma será empregada para quantificar a disponibilidade de 5-HT nos grupos controle e mucosite por 5-FU. A técnica se justifica pelo fato da investigação do elo entre o sistema imune e SNE como estimuladores da dismotilidade intestinal. Nesse intuito, sendo a

5-HT um estímulo direto para a contração intestinal (receptores 5-HT<sub>2</sub> A e B) ou indireto pelo SNE (receptor 5-HT<sub>3</sub>), uma vez que a mesma é produzida em grande escala por macrófagos e mastócitos, seu aumento tecidual pode cursar com o processo inflamatório da mucosite intestinal e a consequente dismotilidade intestinal.

#### **4. Participantes do Projeto**

##### **Participante 1**

Nome: PEDRO MARCOS GOMES SOARES

Email: pedrogsoares@yahoo.com.br

##### **Participante 2**

Nome: MARCOS AURÉLIO DE SOUSA LIMA

Email: maskim@hotmail.com

##### **Participante 3**

Nome: ÁLVARO XAVIER FRANCO

Email: alv\_17@yahoo.com.br