

**Resumos de trabalhos apresentados no 38º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE) - Seção Farmacologia da Dor e Inflamação****1. Eletroacupuntura induz antinocicepção na região orofacial de ratos por ativação da via do óxido nítrico**

A partir de resultados demonstrando que a eletroacupuntura aplicada no ponto E36 promove antinocicepção na região orofacial de ratos aliado a dados que sugerem o envolvimento de opióides endógenos neste efeito, o presente trabalho procurou avaliar a participação da via L-Arginina/óxido nítrico (NO)/GMPc nesse modelo experimental. Os resultados mostraram que a administração subcutânea, prévia à eletroestimulação do ponto E36 (eletroacupuntura), tanto de um inibidor da enzima NO sintase (N-nitro-L-arginina) quanto de um inibidor da guanilil ciclase (azul de metileno), reverteu a antinocicepção orofacial, avaliada pela latência de afastamento da face frente a um estímulo térmico progressivo, indicando a participação da via L-Arginina/NO/GMPc neste modelo. - Resumo 06.060

**Autores e procedência do estudo:** Almeida, R.T.; Duarte, I.D. - Universidade Federal de Minas Gerais - ICB;

**2. Toxina isolada da aranha armadeira produz antinocicepção em roedores por ação espinal**

A toxina PnTx 3.6, extraída do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer*, também conhecida como aranha armadeira, é um bloqueador seletivo dos canais de cálcio tipo N (VGCC-N). Sabendo que a transmissão da dor em nível espinal é dependente da estimulação desses canais, trabalho liderado por De Souza, da UFMG, avaliou a atividade antinociceptiva da PnTx 3.6 em roedores. Foi verificado que a toxina PnTx 3.6 produz antinocicepção no teste da formalina quando pré ou pós-administrada, além de causar antinocicepção no teste de placa quente apenas quando pré-administrada. Desta forma, uma vez que a PnTx 3.6 apresentou potente atividade antinociceptiva espinal nos referidos modelos de nocicepção térmica e química em roedores, a potencial utilidade desta para tratamento de desordens dolorosas deve continuar a ser explorada. - Resumo 06.084

**Autores e procedência do estudo:** De Souza, A.H.1; Pinheiro, F.2; Cordeiro, M.N.3; Richardson, M.3; Ferreira, J.2; Gomez, M.V.1 - 1Universidade Federal de Minas Gerais - Farmacologia; 2Universidade Federal de Santa Maria - Química; 3Fundação Ezequiel Dias - Farmacologia

**3. A crotalfina, um analgésico opióide obtido do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, pode ser uma alternativa ao uso da morfina por não induzir hiperalgisia tardia**

A crotalfina (CRP), um peptídeo analgésico obtido do veneno da cobra *Crotalus durissus terrificus* (CdtV), induz antinocicepção mediada por receptores opióides dos tipos kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ). Considerando que um dos grandes problemas do tratamento com opióides é o desenvolvimento paradoxal da hiperalgisia tardia, trabalho apresentado por Pereira, do Instituto Butantan, investigou o possível desenvolvimento de hiperalgisia após o tratamento com CRP. A administração de CRP e morfina (MOR) induziu antinocicepção em ratos, sendo detectada hiperalgisia 96-120 horas após o tratamento. A administração do antagonista não-seletivo de receptores opióides naloxona (NAL), 45 minutos após a MOR, bloqueou ambos os efeitos analgésicos e hiperalgésicos. Além disso, quando foi administrado 15 minutos antes da avaliação do limiar da dor, o NAL também bloqueou a hiperalgisia tardia induzida por MOR. A CRP, ao contrário da morfina, não induziu hiperalgisia tardia, o que sugere a CRP como uma possível droga opióide para utilização na farmacoterapia da dor com menos efeitos colaterais. - Resumo 06.096

**Autores e procedência do estudo:** Pereira, L.M.; Picolo, G.; Brigatte, P.; Cury, Y. - Instituto Butantan – Fisiopatologia

#### 4. Trabalho avalia a possibilidade de uso da droga anticonvulsivante topiramato para tratar dores agudas e neuropáticas

Considerando-se a complexidade do processo doloroso e as reações adversas promovidas por drogas atualmente disponíveis para seu tratamento, o presente trabalho avaliou a ação antinociceptiva da droga anticonvulsivante topiramato, tanto em modelo de dor aguda quanto de dor neuropática. O topiramato causou antinocicepção nos testes da formalina e da placa quente, mas não nos testes da capsaicina e de dor neuropática induzida por diabetes, o que indica que sua possibilidade de uso para tratamento de dores agudas, mas não de neuropatias. - Resumo 06.100

**Autores e procedência do estudo:** Lopes, S.L.1; Silva, L.L.2; Lucio Neto, M.P.2; Silva, S.P.2; Almeida, F.R.C.2; Souza, F.C.F.1 - 1Universidade Federal do Ceará - Fisiologia e Farmacologia; 2Universidade Federal do Piauí – NPPM.

#### 5. Cronotoxina inibe a dor neuropática e o desenvolvimento de neuromas

Baseado no fato de que a crotoxina (CTX), o principal componente neurotóxico do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus* (CdtV), exerce antinocicepção em modelo experimental de dor oncológica, o estudo em questão avaliou também seu efeito sobre a dor neuropática, além dos possíveis mecanismos envolvidos. A neuropatia foi induzida por secção do nervo ciático de ratos e o desenvolvimento de hiperalgesia e neuromas foi avaliado, durante 64 dias após a cirurgia, pelo teste da pressão na pata e por análises histológicas. A CTX aplicada imediatamente após a secção do nervo bloqueou a hiperalgesia durante todo o tempo de acompanhamento, e as análises histológicas mostraram atraso no desenvolvimento de neuromas. Ainda, a administração de atropina ou ioimbina bloqueou essa analgesia, levando os autores a concluírem que a CTX inibe o desenvolvimento de neuropatia e induz efeito analgésico persistente sobre a dor neuropática mediado por receptores muscarínicos centrais e  $\alpha$ -adrenoceptores. - Resumo 06.107

**Autores e procedência do estudo:** Nogueira Neto, F.S.1; Amorim, R.2; Brigatte, P.1; Picolo, G.1; Conceição, I.M.3; Ferreira Jr., W.1; Nicoletti, J.4; Cury, Y.1 - 1Instituto Butantan - Fisiopatologia; 2UNESP – Clínica Veterinária; 3Instituto Butantan - Farmacologia; 4UNESP - Cirurgia e Anestesiologia Veterinária.

#### 6. Estudo mostra a importância do receptor CXCR2 na manutenção de processos nociceptivos, especialmente aqueles de caráter crônico

O SB225002 é um potente e seletivo inibidor não-peptídico do receptor para quimiocinas CXCR2. Trabalho apresentado por Manjavachi e colegas investigou os efeitos do SB225002 em camundongos submetidos a diversos modelos de nocicepção aguda ou crônica. Foi observado que o tratamento com o SB225002 reduziu de forma dose-dependente o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( $94 \pm 3\%$ ), além de inibir a nocicepção espontânea causada pela epinefrina administrada na pata de camundongos ( $55 \pm 2\%$ ) e a hipernocicepção mecânica induzida pela carragenina, pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA) ou pela constrição parcial do nervo ciático ( $52 \pm 3\%$ ,  $40 \pm 1\%$  e  $60 \pm 2\%$ , respectivamente). Entretanto, o tratamento não foi capaz de alterar a nocicepção espontânea induzida pela injeção intraplantar de capsaicina, formalina, glutamato ou forbol,12-miristato,13-acetato (PMA). Estes resultados demonstram a importância do receptor CXCR2 na manutenção de processos nociceptivos, especialmente aqueles de caráter crônico, podendo assim representar um alvo terapêutico de interesse para o desenvolvimento de drogas analgésicas. - Resumo 06.117

**Autores e procedência do estudo:** Manjavachi, M.N.1; Quintao, N.L.M.1; Dechamps, I.K.1; Leal, P.C.2; Campos, M.M.3; Calixto, J.B.1 - 1Universidade Federal de Santa Catarina - Farmacologia; 2 Universidade Federal de Santa Catarina - QMC/CFM; 3Pontifícia Universidade Católica - RS - Odontologia

#### 7. O efeito antihipernociceptivo do canabinóide endógeno anandamida é mediado por receptores $\mu$ e $k$ -opióides

A partir de estudos demonstrando que a anandamida, um canabinóide endógeno que atua em receptores CB1 e CB2, reduz a nocicepção no teste da placa quente bem como a alodinia mecânica e hipernocicepção térmica em modelos de dor neuropática, e que a ativação de CB2 libera endorfinas que poderiam ativar receptores opióides, este estudo verificou a participação do sistema opióide endógeno no efeito analgésico da anandamida sobre a hipernocicepção mecânica induzida por prostaglandina E2 (PGE2). A administração de anandamida reduziu, de maneira dose-dependente, a hipernocicepção mecânica aguda induzida pela PGE2, porém este efeito foi bloqueado pelos antagonistas de receptores opióides seletivos para os tipos  $\mu$  e  $k$ , mas não pelo seletivo para o tipo  $\delta$ , o que sugere que o possível mecanismo envolvido na antinocicepção produzida pela anandamida seja a liberação de opióides endógenos que ativariam receptores  $\mu$ - e  $k$ -opióides. - Resumo 06.149

**Autores e procedência do estudo:** Zaroni, C.I.S.; Sachs, D.; Moreira, F.; Funez, M.I.; Ferrari, L.F.; Ferreira, S.H.; Parada, C.A. - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Farmacologia.

#### 8. Diacereína induz antinocicepção, inibe a alodinia e diminui o edema em ratos com monoartrite induzida por CFA sem induzir tolerância ou efeitos colaterais detectáveis

A diacereína (DCR) é um potente inibidor da síntese e atividade de várias citocinas pró-inflamatórias, sendo muito utilizada para o tratamento da osteoartrite. Duarte e colegas da UFSC investigaram o possível efeito antinociceptivo, anti-alodínico e anti-edematogênico do tratamento crônico com DCR na monoartrite induzida por administração de CFA em ratos. Foi observado que o tratamento crônico com a DCR produziu significativo efeito antinociceptivo, avaliado por teste de vocalização, e também diminuição da dor espontânea, da alodinia mecânica e do edema de joelho. Além disso, a administração crônica com DCR não induziu tolerância nem provocou alteração da coordenação motora nos animais. Estes resultados sugerem a viabilidade da DCR para o tratamento da monoartrite, além de mostrar sua vantagem de produzir efeitos antinociceptivo, anti-alodínico e anti-edematogênico sem induzir tolerância ou efeitos colaterais detectáveis. - Resumo 06.182

**Autores e procedência do estudo:** Duarte, M.S.; Gadotti, V.M.; Santos, A.R.S. - Universidade Federal de Santa Catarina - Ciências Fisiológicas

### Resumos de trabalhos apresentados na XXI Reunião Anual da FESBE - Seção de Farmacologia da Dor e Inflamação

#### 9. Receptores N-metil-D-aspartato presentes no gânglio da raiz dorsal de ratos contribuem para a sensibilização periférica

A prostaglandina E2 (PGE2) é um eicosanóide capaz de sensibilizar diretamente o neurônio aferente primário, causando hipernocicepção. A duração do efeito da PGE2 em patas de ratos depende da via de administração. A administração intradérmica (id) de PGE2 induz um efeito rápido de curta duração (com intensidade máxima atingida aos 15 minutos), enquanto que a administração subcutânea (sc) tem um efeito mais duradouro (com intensidade máxima atingida após 3 horas). Neste trabalho, os autores verificaram que a maior duração do efeito da PGE2 administrada por via sc deve estar relacionada com a ativação de receptores para glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) no gânglio da raiz dorsal (GRD). Isto porque

a administração intraganglionar (igl) do antagonista seletivo de receptores NMDA AP-5 bloqueou a manutenção da hipernocicepção induzida por administração sc de PGE2, porém não afetou a hipernocicepção induzida por PGE2 administrada por via id. Este resultado sugere que a duração da hipernocicepção induzida pela PGE2 depende da liberação de glutamato no gânglio da raiz dorsal. Quando a PGE2 é administrada por via id parece não ocorrer esta liberação de glutamato e este pode ser o motivo pelo qual a hipernocicepção não se mantém por mais de 30 minutos. Um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na manutenção da sensibilização dos nociceptores é um passo importante para o desenvolvimento de drogas que atuem sobre este processo. - Resumo 36.007

**Autores e procedência do estudo:** 1Ferrari, L.F.\*\*; 2Lotufo C.M.C.; 3Zanoni, C.I.S.\*\*; 4Rodrigues M.A.\*\*; 5Cunha F.Q.; 6Parada, C.A.; 7Ferreira, S.H.; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Farmacologia – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

#### 10. A exposição de ratos juvenis à dor aguda induzida por cirurgia leva à alteração na resposta a opióides em idades tardias

Existem estudos relatando que um evento de dor aguda durante a infância pode ter conseqüências durante um longo período de tempo. Neste estudo, os autores avaliaram o efeito de um evento de dor aguda, no caso uma cirurgia realizada em ratos juvenis, na resposta à morfina avaliada 60 dias depois. O efeito da morfina (5 mg/kg, ip) foi avaliado pela latência de retirada da cauda (teste de *tail flick*) em ratos que foram anestesiados e sofreram cirurgia, ratos apenas anestesiados e em ratos-controle que não sofreram nenhum procedimento. Foi observado que, nos animais que sofreram a cirurgia 60 dias antes, o efeito analgésico da morfina teve duração menor que nos demais grupos. Portanto, um procedimento cirúrgico realizado na infância pode ter efeitos em longo prazo, indicando que deve acontecer uma alteração nas vias de processamento nociceptivo dos animais. Além disso, este tipo de efeito pode estar relacionado ao desenvolvimento de dores crônicas ou persistentes. - RESUMO 36.028

**Autores e procedência do estudo:** 1Dantas, G.\*\*; 2Rossi G.\*; 3Dallegrave, E.; 4Torres, I.L.S.; 5Ferreira, M.B.C.; 1,3,5Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 4Faculdade de Farmácia, UNIVATES.

#### 11. Privação do sono altera resposta a estímulos dolorosos

Que a dor pode causar problemas de sono é bastante óbvio, mas será que a falta de sono também pode alterar as respostas dolorosas? Para responder a esta questão, pesquisadores da UNIFESP utilizaram protocolos que levaram à privação de sono paradoxal (PSP) ou privação total de sono (PTS) por diferentes períodos em ratos. Também foi avaliado o período logo após a privação, durante o rebote. Esses ratos foram então submetidos ao teste da placa quente para avaliar o limiar térmico nociceptivo. A redução do limiar nociceptivo foi observada a partir do primeiro dia de privação de sono e este efeito durou até o primeiro dia do rebote. Os mecanismos que levam a esta maior sensibilidade dolorosa ainda são desconhecidos. - RESUMO 36.034

**Autores e procedência do estudo:** 1Nascimento, D.C.\*\*; 2Andersen, M.L.; 3Tufik, S.; 1, 2, 3Psicobiologia, UNIFESP.

#### 12. Efeito nociceptivo da espermina depende da ativação de receptores vanilóides

A espermina é uma poliamina liberada endogenamente que parece atuar sobre receptores vanilóides. O TRPV1 é um receptor vanilóide que está relacionado à dor induzida por estímulos térmicos, sendo este receptor ativado também pela capsaicina, o princípio ativo das pimentas. Para avaliar se a espermina é capaz de ativar receptores TRPV1, esta poliamina foi injetada, sozinha ou associada à capsaicina, na pata de camundongos. Como



Índice de nocicepção foi avaliado o tempo que os animais gastavam lambendo a pata. A espermina induziu nocicepção, sendo que uma subdose desta droga não alterou a resposta à capsaicina. Os efeitos da espermina e da capsaicina foram bloqueados por capsazepina, um antagonista seletivo para receptores TRPV1. A partir desses resultados, os autores concluem que espermina pode induzir dor por ativar receptores vanilóides. Como as poliaminas são encontradas em maior quantidade em tecidos inflamados, resta ainda descobrir se estes mediadores estão envolvidos na dor inflamatória. - RESUMO 36.035

**Autores e procedência do estudo:** 1Drewes, C.C.\*; 2Gewehr, C.C.V.\*; 3Rubin, M.A.; 4Calixto, J.B.; 5Ferreira, J.; 1, 2, 3, 5 Química, Universidade Federal de Santa Maria; 4Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina.