



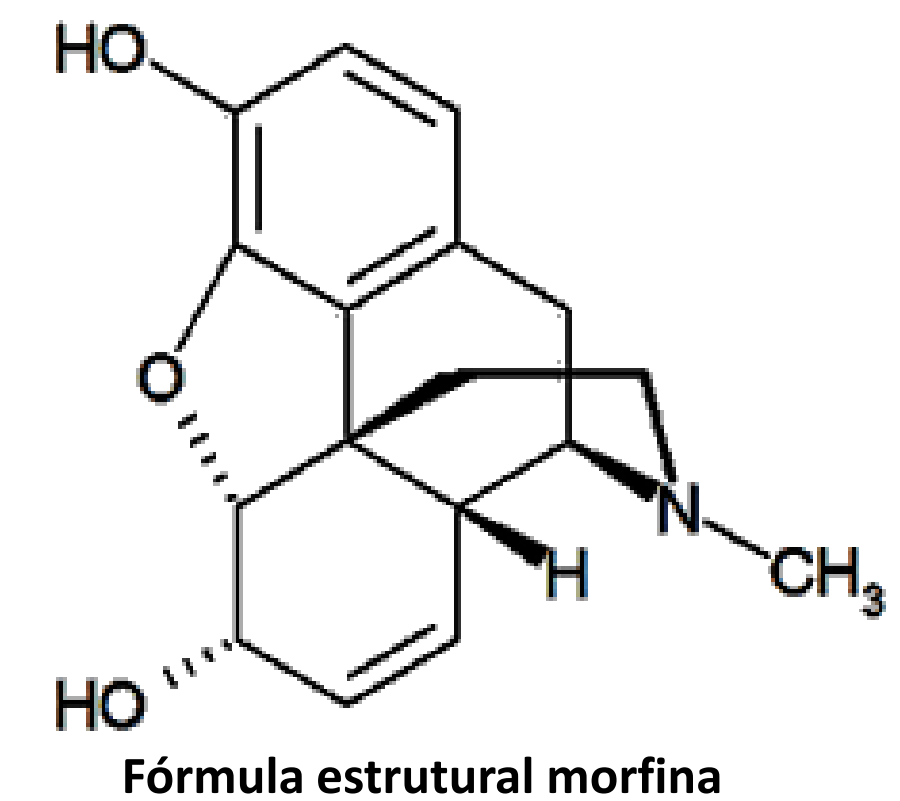
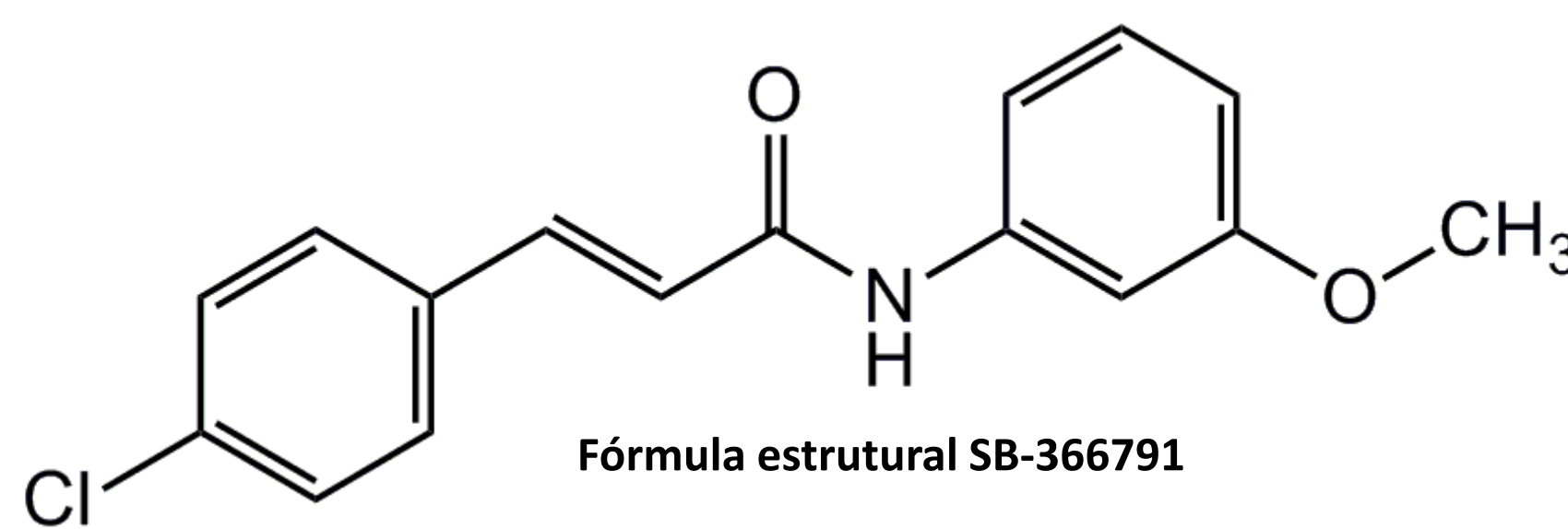
EFEITO ANALGÉSICO CENTRAL DO ANTAGONISTA TRPV1, SB-366791, EM CAMUNDONGOS TOLERANTES À MORFINA

Isadora Nunes Rebelo

Thiago Kastell Mazeto

Alessandra Hübner de Souza

Universidade Luterana do Brasil



Introdução

Apesar de ser o opióide mais utilizado, a administração contínua da morfina pode ocasionar o desenvolvimento da tolerância. Estudos com o canal iônico TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) mostraram que receptores desse canal estão envolvidos com os efeitos colaterais decorrentes do tratamento crônico com morfina, e, portanto, têm-se avaliado a interação entre o agonista opióide e antagonistas do canal TRPV1, como o SB-366791.

Objetivos

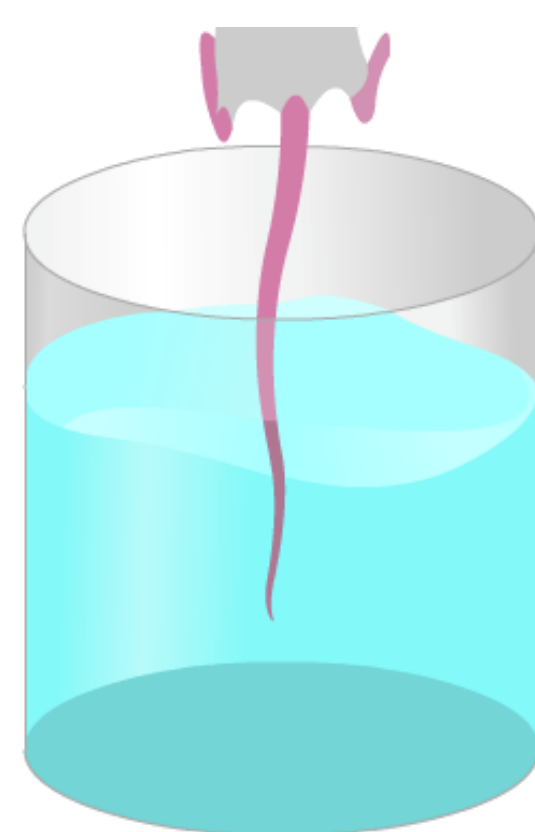
Investigar a participação dos canais vaniloides (TRPV1) por meio da administração via central do SB-366791 em camundongos sem e com tolerância à morfina, bem como avaliar o efeito antinociceptivo desse antagonista nos animais.

Materiais e Métodos

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos provenientes do Biotério da Universidade Luterana do Brasil (protocolos 2013-27P e 2015-52P). Para a indução da tolerância à morfina nos animais selecionados, foi administrada a morfina (Sigma-Aldrich) por via subcutânea nas doses de 10, 15, 20 e 25 mg/kg. Os roedores foram injetados via central com veículo (salina 5µL/site), morfina (0.76 µg/5µL) ou SB-366791 (5µg/5µL). Nos dois grupos de animais, os efeitos antinociceptivos foram avaliados através de testes comportamentais de estímulo doloroso térmico. Na primeira, segunda e terceira hora após a administração das drogas, os camundongos foram submetidos ao teste da placa quente, e, na quarta hora, ao teste de imersão da cauda.



Placa quente (hot plate)



Teste de imersão da cauda (tail-flick)

Conclusões finais

Devido sua ação antinociceptiva em animais não tolerantes e tolerantes principalmente no teste de imersão da cauda, o SB-366791 é reforçado como uma possível droga para uso em humanos tolerantes à morfina, requerendo novos estudos pré-clínicos para esclarecer os mecanismos envolvidos entre o comportamento desse antagonista e a tolerância à morfina.

Referências bibliográficas

- Uchytlova E, Spicarova D, Palecek J. TRPV1 antagonist attenuates postoperative hypersensitivity by central and peripheral mechanisms. *Mol Pain*. 2014; 10:67.
 Ueda H, Inoue M, Mizuno K. New approaches to study the development of morphine tolerance and dependence. *Life Sci*. 2003; 74(2-3): 313-320.
 Varga A, Németh J, Szabó A, et al. Effects of the novel TRPV1 receptor antagonist SB-366791 in vitro and in vivo in the rat. *Neurosci Lett*. 2005; 385(2): 137-42.
 Watanabe, C. Mechanism of spinal pain transmission and its regulation. *Yakugaku Zasshi*. 2014; 134(12):1301-7.
 Williams JT, Ingram SL, Henderson G, et al. Regulation of μ -Opioid Receptors: Desensitization, Phosphorylation, Internalization and Tolerance. *Pharmacol Rev*. 2013; 65(1): 223-54.

isadorebello42@gmail.com

Resultados

Em camundongos sem tolerância à morfina:

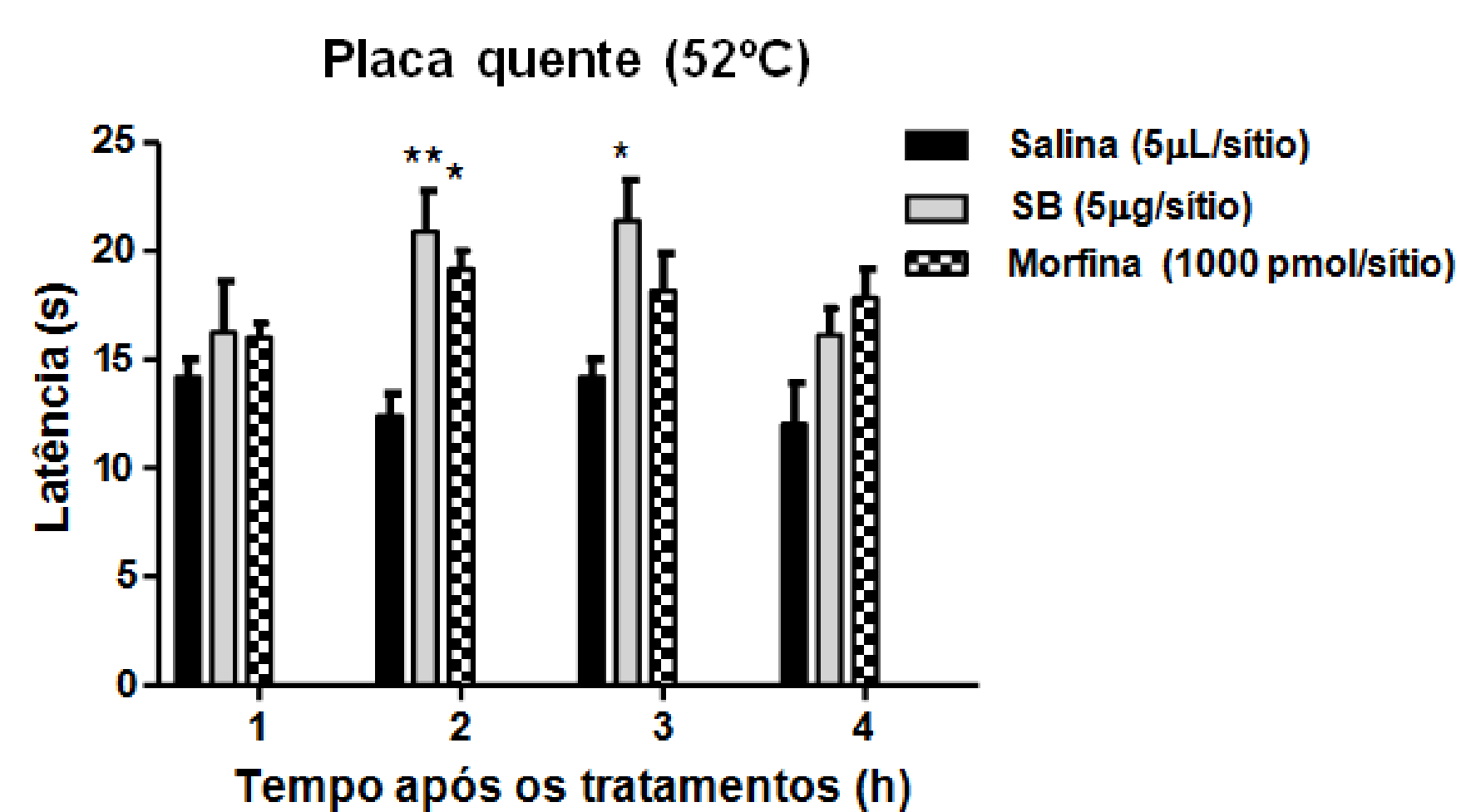


Figura 1 – Avaliação do efeito antinociceptivo na dor aguda térmica no teste da placa quente em camundongos não tolerantes à morfina. Cada ponto representa a média \pm erro padrão de 5-8 animais, dependendo do grupo. **p<0,01 e *p<0,05 representa o nível de significância quando comparado aos animais tratados com salina (ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni).

Imersão da cauda (49-50°C)

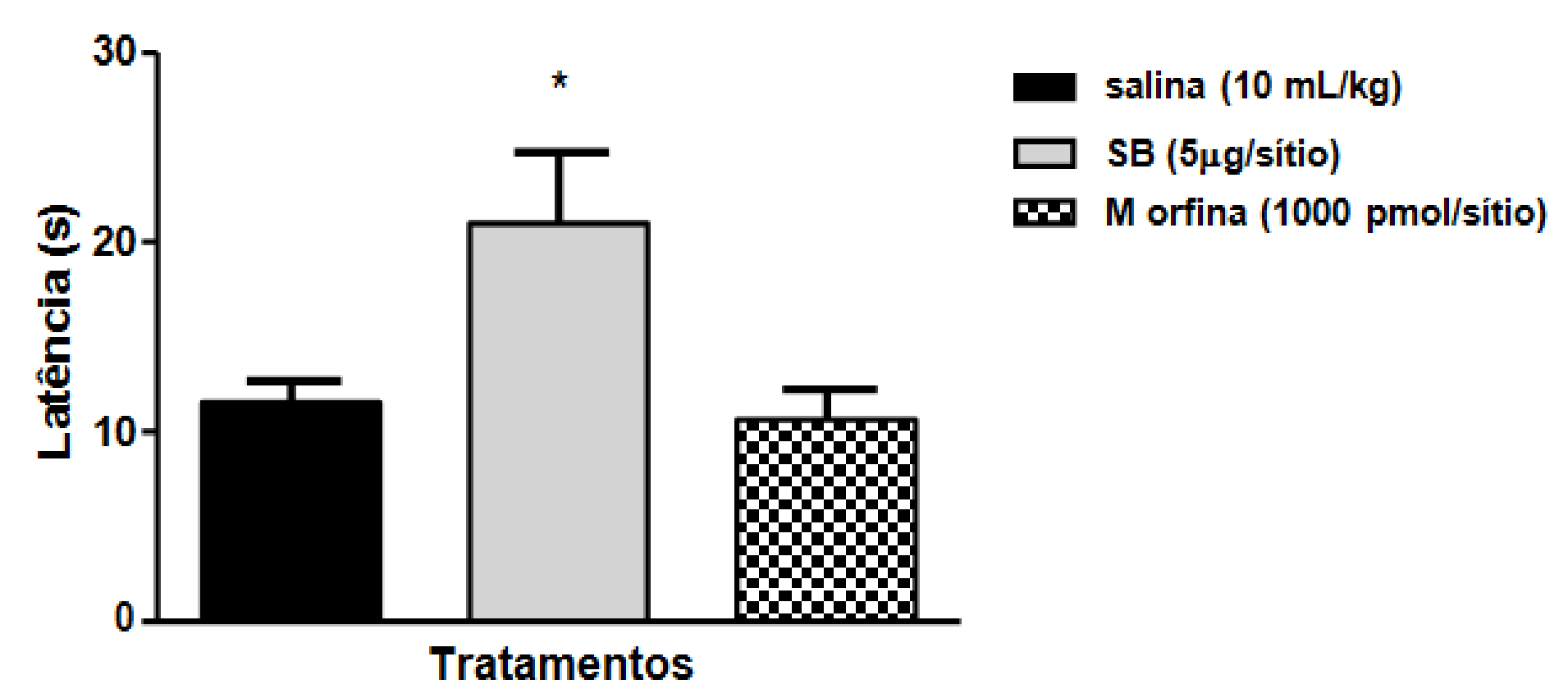


Figura 2 – Avaliação do efeito antinociceptivo na dor aguda térmica no teste da imersão da cauda em camundongos não tolerantes à morfina. Cada ponto representa a média \pm erro padrão de 7-8 animais, dependendo do grupo. *p<0,05 representa o nível de significância quando comparado aos animais tratados com salina (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett's).

Em camundongos com tolerância à morfina:

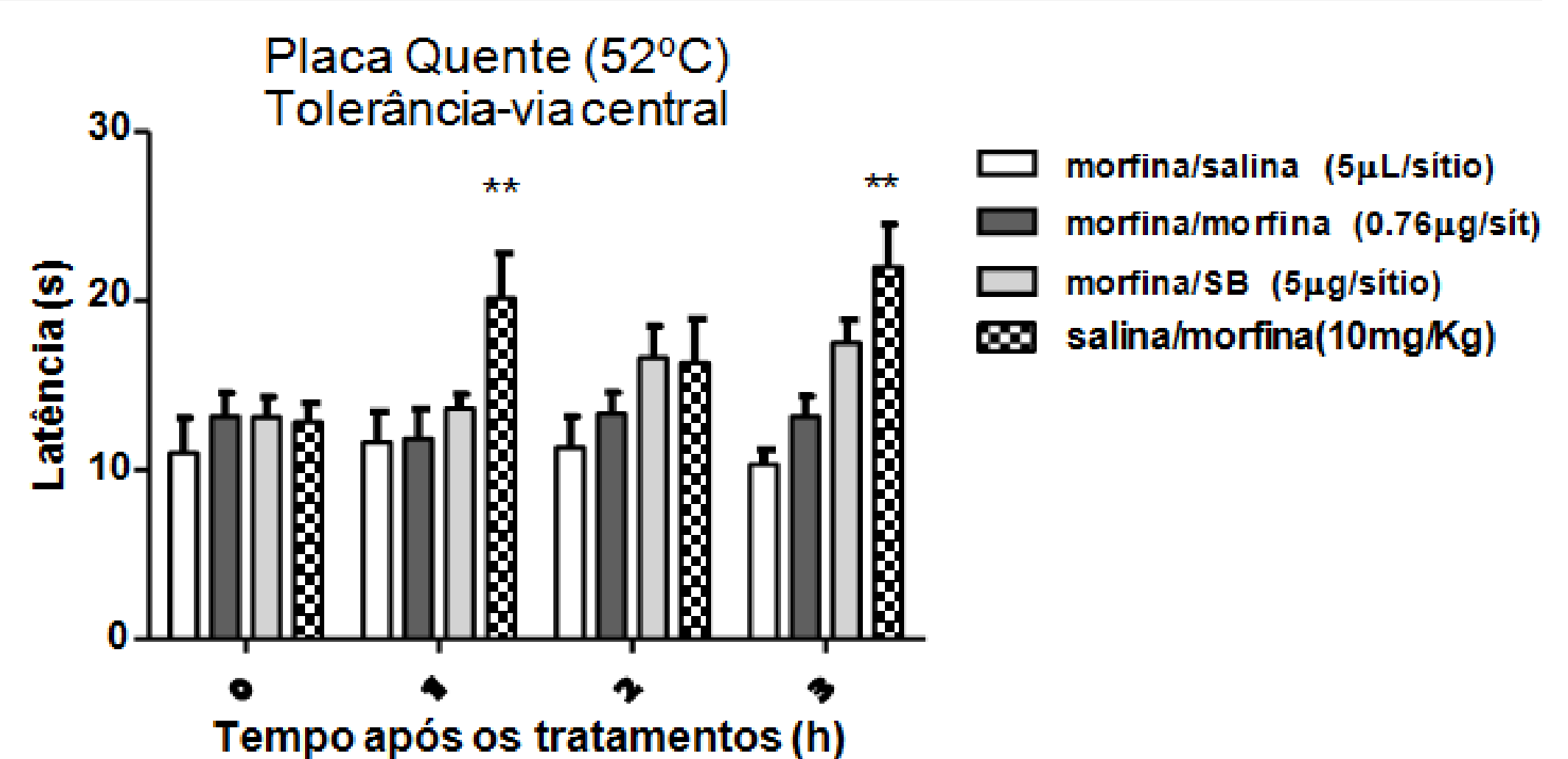


Figura 3 – Avaliação do efeito antinociceptivo na dor aguda térmica no teste da placa quente em camundongos tolerantes à morfina. Cada ponto representa a média \pm erro padrão de 5-8 animais, dependendo do grupo. **p<0,01 representa o nível de significância quando comparado aos animais tratados com morfina/salina (ANOVA de 2 vias, seguida pelo teste de Bonferroni).

Imersão da Cauda (49-50°C) Tolerância-via central

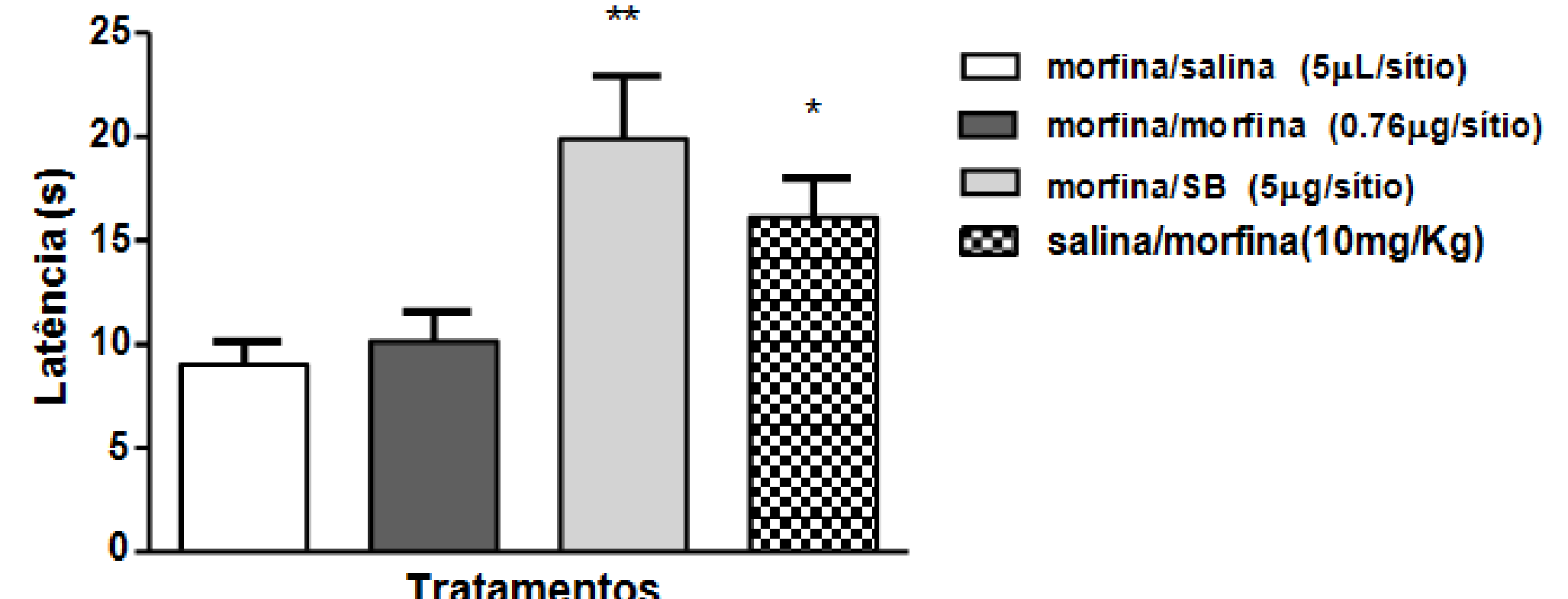


Figura 4 – Avaliação do efeito antinociceptivo na dor aguda térmica no teste da imersão da cauda em camundongos tolerantes à morfina. Cada ponto representa a média \pm erro padrão de 6-9 animais, dependendo do grupo. **p<0,01, e *p<0,05 representa o nível de significância quando comparado aos animais tratados com morfina/salina (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett's).