



EFEITOS DA TOXINA Phα1β NA DOR NEUROPÁTICA DE AVULSÃO DO PLEXO BRAQUIAL EM RATOS

Cecília Suzane Pires¹, Stephanie Gonçalves Angelo², Alessandra Hubner de Souza³

¹Aluna do curso de graduação Farmácia ULBRA -Canoas- Bolsista PROICT

²Aluna do curso de graduação em Biomedicina pela ULBRA-Canoas

³Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada, ULBRA – Canoas

INTRODUÇÃO

A dor neuropática por lesão do plexo braquial é causada por avulsão da raiz medular e produz dor crônica, intermitente e muitas vezes intratável. Esta é a lesão mais grave que acomete a extremidade superior, podendo causar dores de difícil controle, incluindo paralisia do braço, causando déficits motores e sensoriais, levando a perdas sociais e econômicas. A dor neuropática ainda é um problema de saúde, porque os opioides e outros analgésicos, que são comumente usados na clínica para reduzir a dor, têm eficácia limitada nesse tipo de patologia. A toxina derivada do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* Phα1β apresenta ações antinociceptivas em diversos modelos de dor em roedores, tanto agudos como crônicos.

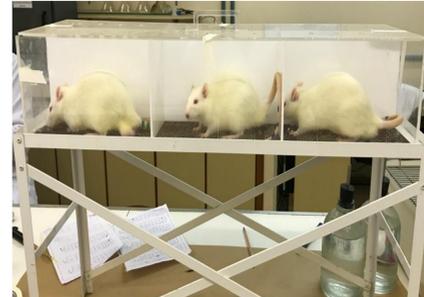
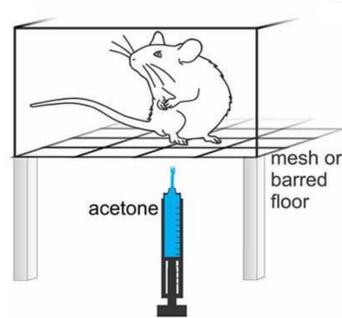
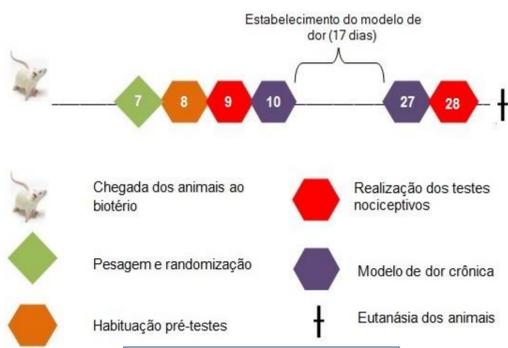


OBJETIVO

Investigar a atividade antinociceptiva da toxina Phα1β derivada do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* em modelo de neuropatia induzida pela avulsão do plexo braquial em ratos Wistar. Comparar os efeitos causados pela administração dos seguintes fármacos: morfina, ziconotida (ω-conotoxina MVIIA) em relação à toxina recombinante Phα1β nos testes descritos de nocicepção; Avaliar o efeito da administração intratecal da toxina recombinante Phα1β de acordo com os testes utilizados.

METODOLOGIA

Foram utilizados ratos Wistar machos induzidos por cirurgia de avulsão do plexo braquial em modelos de neuropatia, que foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (controle, veículo (PBS), morfina, toxina Phα1β e toxina MVIIA). A cirurgia foi realizada para induzir lesão do plexo braquial, onde o tronco superior do plexo foi dissecado para a medula espinal, induzindo a neuropatia após 17 dias. Os seguintes tratamentos foram administrados: PBS (10 mL / local), morfina (1000 pmol / local), Phα1β (200 pmol / local) e ω-conotoxina MVIIA (100 pmol / local) e efeitos 1, 3 e 5 horas após a administração. Para avaliar a nocicepção foram utilizados os seguintes teste : Alodínia ao frio induzida pela acetona, alodínia mecânica com filamentos de Von Frey e hiperalgesia térmica com placa quente (52 ° C ± 0,1). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais na Universidade Luterana do Brasil (CEUA, protocolo: 2017/250).



Desenho experimental

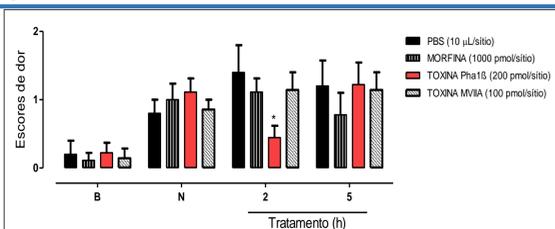
Alodínia ao frio

Alodínia Mecânica

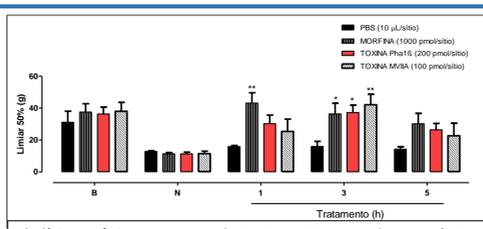
Hiperalgesia térmica

RESULTADOS

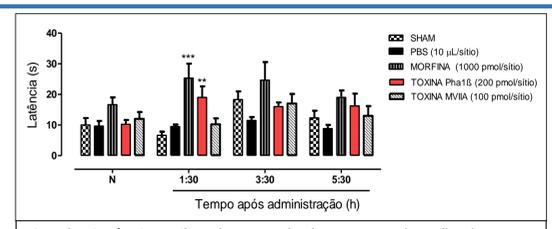
A toxina Phα1β produziu antinocicepção de longa duração na alodínia mecânica. Esse efeito foi verificado por até cinco horas (26,40 ± 4,02) e alodínia ao frio induzida por acetona por até duas horas (0,44 ± 0,18). Maior eficácia de Phα1β foi encontrada na terceira hora após a administração intratecal. Além disso, as ações analgésicas de ambas as toxinas, Phα1β (0,9597 ± 0,2345) e ω-conotoxina MVIIA (0,9723 ± 0,2133), bem como morfina (0,8395 ± 0,1371) foram relacionadas à inibição da liberação de glutamato pro-nociceptiva induzida por cálcio em a medula espinal.



Alodínia ao frio, utilizando o teste da acetona. Comparando-se os níveis basal, 17 dias pós-cirurgia de avulsão do plexo braquial e após os tratamentos em 2 e 5 horas de ratos tratados com veículo (PBS), morfina, toxina Phα1β e toxina MVIIA. *P<0,05 representa o nível de significância quando comparado aos animais tratados com PBS. (ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni) (N=7).



Alodínia mecânica com o teste de Von Frey. Comparando-se os níveis basal, 17 dias pós-cirurgia de avulsão do plexo braquial e após os tratamentos em 1, 3 e 5 horas em ratos tratados com veículo (PBS), morfina, toxina Phα1β e toxina MVIIA. Cada ponto representa a média ± erro padrão de 7 animais. *P<0,05 e **P<0,01 representam o nível de significância quando comparados aos animais tratados com PBS. (ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni).



Hiperalgesia térmica, utilizando o teste da placa quente. Alterações da hipersensibilidade térmica avaliadas com o uso do teste da placa quente, comparando-se os níveis 17 dias pós-cirurgia de avulsão do plexo braquial (N) e após os tratamentos em 1:30, 3:30 e 5:30 horas de ratos tratados com veículo (PBS), morfina, toxina Phα1β e toxina MVIIA. **P<0,01 e ***P<0,001 representam o nível de significância quando comparados aos animais falso-operados (sham). (ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni) (N=7).

CONCLUSÃO

Assim, o presente estudo demonstrou que a toxina Phα1β demonstrou efeito terapêutico no modelo de neuropatia, sugerindo que essa toxina pode ter potencial para ser utilizada como droga no controle da dor neuropática. A toxina Phα1β produz efeito antialodínico mecânico e ao frio, além de causar efeito antinociceptivo na hiperalgesia térmica, em modelo animal. A toxina em estudo produz efeito antinociceptivo em modelo de dor neuropática induzida pela cirurgia de avulsão do plexo braquial em ratos. A morfina e a toxina ω-conotoxina MVIIA produzem efeito antialodínico mecânico. A morfina produz efeito antinociceptivo na hiperalgesia térmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

de Souza AH. Avaliação da atividade antinociceptiva espinal da toxina Phα1β isolada do veneno da *Phoneutria nigriventer* em roedores [tese]. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
Guyton AC. Sensações somáticas: II. Dor, cefaléia e sensações térmicas. In: Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
Lewis RJ, Garcia ML. THERAPEUTIC POTENTIAL OF VENOM PEPTIDES. 2003;2(October):790–802.
Garcia JBS, Neto JOB, Amâncio EJ, de Andrade ETF. Central neuropathic pain. Rev Dor. 2016;17:67–71.
Filho RR. Estudo farmacológico de um novo modelo de dor neuropática : avulsão do tronco inferior do plexo braquial de rato [Tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2003.
da Silva JLB, da Silva PG, Gazzalle A. Lesões do plexo braquial. Rev da AMRIGS. 2010;54(3):344–349.
Flores LP. Estudo epidemiológico das lesões traumáticas de plexo braquial em adultos. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(1):88–94.
Zhou Y, Liu P, Rui J, Zhao X, Lao J. The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with total brachial plexus avulsion: A 30-case study. Injury. Elsevier Ltd. 2016;47:1719–1724.
Diniz DM. Ação farmacológica da toxina Phα1β isolada do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* em modelo de dor visceral em camundongos [dissertação]. Belo Horizonte: Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte; 2012.
Wallace SM. Ziconotide: a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of the chronic pain. Rev. Neurotherapeutics. 2006;6(10):1423-1428.