AVALIAÇÃO DA CURVA DOSE-RESPOSTA DA CETAMINA NA NOCICEPÇÃO DE CAMUNDONGOS MACHOS

Ana Júlia Moreno Silva (PIC), Diego Cardozo Mascarenhas (Orientador). E-mail: dcmascarenhas@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Farmacologia, Neuropsicofarmacologia.

Palavras-chave: Antagonismo NMDA; Analgesia; Formalina.

RESUMO

A dor é um fenômeno complexo de natureza sensorial e emocional, regulado por mecanismos periféricos e centrais que envolvem vias ascendentes e descendentes, com participação da neurotransmissão glutamatérgica. A cetamina, antagonista dos receptores (NMDA) tradicionalmente utilizada como anestésico dissociativo, apresenta potencial analgésico em doses subanestésicas. Este projeto teve como objetivo investigar os efeitos antinociceptivos da cetamina em um modelo experimental de dor inflamatória em camundongos machos. A cetamina foi administrada por via intraperitoneal nas doses de 10, 25 e 50 mg/kg, e sua ação foi avaliada pelo teste de formalina, mediante quantificação de comportamentos relacionados à dor, como lambidas, retrações e batidas com a pata. Previamente, foi realizado o teste da chapa quente, visando excluir possíveis vieses relacionados à nocicepção basal dos animais. Os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA) de um fator que embora apresentasse valor próximo à significância ($F_{3,19} = 2,51$; $p<0,08$) fora confirmada teste *post hoc* de Duncan ($p<0,05$). Assim, a cetamina diminui os comportamentos nociceptivos na maior dose de 50 mg/Kg sugerindo efeito antinociceptivo em animais machos submetidos ao teste de formalina. Os resultados poderão contribuir para a compreensão da modulação glutamatérgica na dor inflamatória e fornecer subsídios para estudos sobre prevenção da cronificação da dor.

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional complexa, influenciada por fatores cognitivos, emocionais e experiências individuais (Julius; Basbaum, 2001). Seu processamento envolve mecanismos de nocicepção e modulação em diferentes níveis do sistema nervoso, com participação de vias ascendentes e descendentes que regulam a transmissão dos estímulos dolorosos (Millan, 1999). Na medula espinhal, as fibras aferentes primárias liberam neurotransmissores como glutamato, substância P e CGRP, envolvidos na transmissão dos estímulos nociceptivos (Baumann; Strickland, 2008). Nesse contexto, destaca-se a neurotransmissão glutamatérgica, que participa do processamento e da modulação da dor por meio de

diferentes receptores, enquanto estruturas como a substância cinzenta periaquedutal e o bulbo rostroventromedial participam da modulação descendente da nocicepção (Palazzo et al., 2008; Chakraborty et al., 2023). A cetamina, antagonista dos receptores NMDA, atua sobre a neurotransmissão glutamatérgica e apresenta potencial analgésico, especialmente em doses subanestésicas (Nowacka; Borczyk, 2019). Dessa forma, este estudo experimental propôs investigar o efeito analgésico da cetamina, em diferentes doses, em camundongos submetidos ao teste da formalina, modelo experimental de dor inflamatória, partindo da hipótese de que o fármaco produzirá efeito analgésico dose-dependente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos Swiss machos (25–35 g), provenientes do biotério central da Universidade Estadual de Maringá, mantidos sob condições controladas de temperatura (23 ± 1 °C) e ciclo de luz de 12 horas, com livre acesso à água e ao alimento (CEUA/UEM nº 2134170325). Para avaliar o potencial antinociceptivo da cetamina, antagonista dos receptores NMDA, foram administradas doses de 10, 25 e 50 mg/kg, além do grupo veículo. Inicialmente, a nocicepção térmica foi avaliada pelo teste de placa quente, realizado entre 50 e 55 °C, com limite de corte de 25 segundos, registrando-se a latência até a primeira resposta nociceptiva. Em seguida, a nocicepção aguda e inflamatória foi avaliada pelo teste de formalina, mediante aplicação subcutânea de 50 µL de formalina a 2,5% na pata traseira direita. Os comportamentos nociceptivos, como lambidas, retração e batidas da pata, foram registrados durante as fases fásica (0–5 min) e tônica/inflamatória (25–40 min), com filmagem para posterior análise. Por fim, os dados foram avaliados quanto à homogeneidade pelo teste de Levene e, quando necessário, transformados para normalização. Posteriormente, foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste *post hoc* de Duncan, considerando-se significativos valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste da placa quente não indicou nenhum viés nociceptivo basal relevante ($p > 0,05$) entre os grupos antes do tratamento farmacológico. No teste da formalina, a cetamina produziu uma redução relacionada à dose na frequência de lambidas nas patas, com a dose mais alta apresentando o efeito nociceptivo. Embora a ANOVA unifatorial tenha indicado uma forte tendência à significância entre os grupos ($F□,□□ = 2,51$; $p = 0,0896$), a análise *post hoc* de Duncan revelou uma redução significativa no comportamento nociceptivo em animais tratados com 50 mg/kg de cetamina em comparação com os controles tratados com veículo (Figura 1; $p = 0,0319$). Esses resultados preliminares sugerem que a dose de 50 mg/kg de cetamina pode representar uma alternativa analgésica eficaz nas presentes condições experimentais.

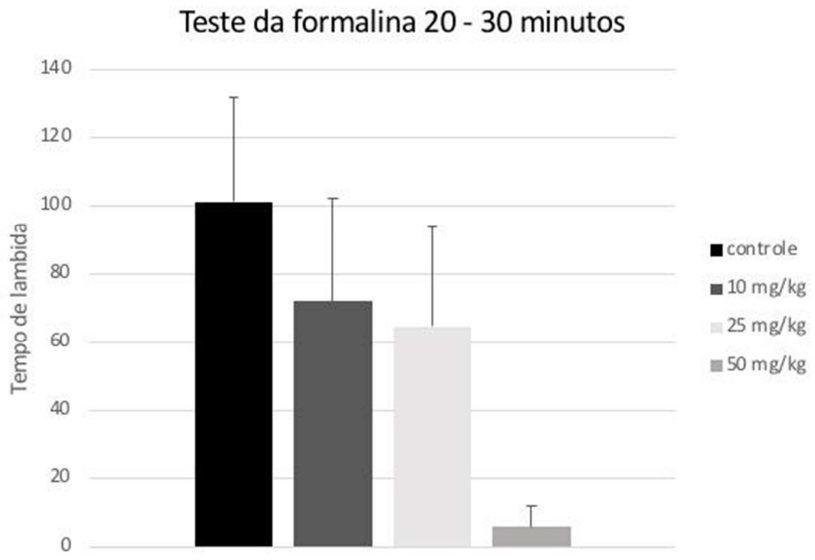


Figura 1 – Tempo de lambida da pata dos animais no teste de formalina. ANOVA unifatorial; *p<0,05 comparado com os demais grupos

CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram que a cetamina apresentou efeito antinociceptivo no modelo de dor inflamatória induzida pela formalina, com redução do tempo de lambida da pata conforme o aumento da dose. A dose de 50 mg/kg promoveu redução significativa do comportamento nociceptivo em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$), indicando maior potencial analgésico entre as doses avaliadas. Esses achados reforçam o potencial da modulação glutamatérgica pela cetamina como estratégia para o controle da dor inflamatória aguda.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador pela dedicação e contribuição para o desenvolvimento deste projeto. À Universidade Estadual de Maringá (UEM), ao Departamento de Farmacologia e Terapêutica (DFT) e ao Centro de Ciências da Saúde (CCS), pelo suporte, estrutura e oportunidades proporcionadas para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

Capítulo de livro

BAUMANN, T.J.; STRICKLAND, J. Pain Management. In: DIPIRO, J.T; TALBERT, R.L; YEE, C.G; POSEY, L.M. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 7. ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2008. p. 989.

Artigo de revista

CHAKRABORTY, P. et al. Glutamatergic neurotransmission: A potential pharmacotherapeutic target for the treatment of cognitive disorders. **Ageing Res. Rev**., Amsterdam, v. 85, p. 101838, 2023. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101838.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, London, v. 413, p. 203-210, 2001.

MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, Amsterdam, v. 57, n.1, p. 1-164, 1999.

NOWACKA, A.; BORCZYK, M. Ketamine applications beyond anesthesia - A literature review. **Eur. J. Pharmacol**., Amsterdam, v. 860, p. 172547, 2019. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172547.

PALAZZO, E.; ROSSI, F.; MAIONE, S. Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. **Mol. Cell. Endocrinol**., Amsterdam, v. 286, p. 79-83, 2008.