

**FUNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Fernanda Cristina de Britto

**Avaliação da atividade
antinociceptiva da neurotoxina
recombinante CTK 01512-2 por
administração subcutânea e no
acuponto E36 em modelo de dor
neuropática induzido por
oxaliplatina em ratos Wistar**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2024**

Fernanda Cristina de Britto

**Avaliação da atividade
antinociceptiva da neurotoxina
recombinante CTK 01512-2 por
administração subcutânea e no
acuponto E36 em modelo de dor
neuropática induzido por
oxaliplatina em ratos Wistar**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Eliane Dallegrave
Coorientador: Dr. Charles Francisco Ferreira

**Porto Alegre
2024**

Catálogo na Publicação

de Britto, Fernanda Cristina

Avaliação da atividade antinociceptiva da neurotoxina recombinante CTK 01512-2 por administração subcutânea e no acuponto E36 em modelo de dor neuropática induzido por oxaliplatina em ratos Wistar / Fernanda Cristina de Britto. -- 2024.

47 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Eliane Dallegrave ; coorientador(a): Charles Francisco Ferreira.

1. CTK 01512-2. 2. dor neuropática. 3. alodinia. 4. analgesia. 5. farmacopuntura. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, cuja orientação e força sempre estiveram presentes em minha vida, guiando-me pelos caminhos do conhecimento e da realização pessoal.

Ao meu marido Alexandre, meus pais e irmãs, que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo amor incondicional, apoio emocional e incentivo constante. Seu apoio foi a base sólida sobre a qual construí este trabalho, e sou imensamente grata por tudo que fizeram por mim.

À minha orientadora, Dra. Eliane Dallegrave, pela sua orientação diligente, incentivo inspirador e dedicação incansável ao longo deste processo. Seus conselhos sábios e expertise foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Ao meu coorientador, Dr. Charles Francisco Ferreira, por sua contribuição valiosa, insights perspicazes e apoio constante durante o desenvolvimento desta dissertação. Sua orientação complementar enriqueceu significativamente o resultado deste estudo.

Aos meus estimados colegas de curso, cuja colaboração, amizade e troca de experiências foram essenciais para superar desafios e alcançar os objetivos estabelecidos. Cada interação e momento compartilhado contribuíram para tornar esta jornada acadêmica mais rica e gratificante.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para este trabalho, seja com palavras de incentivo, apoio logístico ou simplesmente estando ao meu lado nos momentos mais desafiadores.

Que este estudo possa servir como uma pequena contribuição para o avanço do conhecimento em nossa área e como uma expressão de gratidão por todas as bênçãos recebidas ao longo desta jornada.

Muito obrigada a todos.

“Se eu pudesse, pegava a dor,
colocava a dor dentro de um envelope
e devolvia ao remetente”

Mário Quintana

Resumo da Dissertação

Introdução: Em roedores, a Oxaliplatina (OXA) induz hiperalgesia ao frio e alodínia mecânica, onde canais de cálcio tipo N (Cav2.2) e receptor de potencial transitório de anquirina 1 (TRPA1) são mais expressos, embora o mecanismo exato não tenha sido completamente elucidado. A neurotoxina recombinante CTK 01512-2 derivada da aranha *Phoneutria nigriventer* demonstrou bloqueio Cav2.2 afetando o influxo de Cálcio voltagem dependente (Ca^{2+}) intracelular e agonização de TRPA1, apresentando-se como um peptídeo com ação analgésica/antinociceptiva promissor.

Objetivos: Analisar a eficácia analgésica da neurotoxina recombinante CTK 01512-2, administrada por via subcutânea e no acuponto E36, em comparação com o tratamento padrão-ouro (duloxetina) em um modelo de dor neuropática induzido por oxaliplatina em ratos Wistar.

Material e Métodos: Foi utilizado um modelo de dor neuropática periférica induzida por dose única de OXA (6 mg/kg i.p.) em ratos *Wistar* machos com 60 dias, para realização de 3 ensaios avaliando efeitos do CTK 01512-2: perfil dose-resposta da administração subcutânea (SC, N=30); perfil neuroquímico (N=32); eficácia da farmacopuntura (N=32). A via subcutânea do CTK 01512-2 foi testada (n=5/grupo) nas doses de 0,1; 0,2 e 0,4 mg/kg, e comparada com 30 mg/kg SC de Duloxetina (controle positivo). Testes de sensibilidade mecânica (Von Frey) e alodinia fria (acetona) foram realizados antes da indução da dor, três dias após, antes do tratamento e aos 15 e 30min, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7h após. O perfil neuroquímico (GABA, dopamina, acetilcolina) do CTK 01512-2 foi avaliado (n=8/grupo) estruturas cerebrais (córtex, estriado, hipocampo, mesencéfalo, amígdala, hipotálamo), 5h após o tratamento com a dose de 0,2 mg/kg e comparado com a Duloxetina (30 mg/kg SC). Testes de Von Frey e de Acetona foram realizados antes da indução da dor, três dias após, antes do tratamento e aos 15 e 30min, 1, 2, 3, 4 e 5h após. A eficácia da farmacopuntura (acuponto E36) do CTK 01512-2 com 1/10 da dose (0,02 mg/kg) foi avaliada (n=8/grupo) e comparada com a Duloxetina com 1/10 da dose (3 mg/kg) pelos testes de Von

Frey e de Acetona, realizados antes da indução da dor, três dias após, antes do tratamento e aos 15 e 30min, 1, 2, 3,4 e 5h após. Em todos os ensaios os grupos experimentais foram comparados com o grupo controle negativo (OXA+Salina) e controle sem dor (Salina+Salina). A eutanásia foi procedida por decaptação sob anestesia prévia com isoflurano. A quantificação simultânea dos neurotransmissores no encéfalo foi realizada através da técnica LC-MS/MS.

Resultados: O perfil dose-resposta da administração subcutânea de CTK 05152-2 revelou que a dose mínima efetiva capaz de inibir alodinia mecânica e térmica no modelo de dor neuropática aguda induzida pela OXA foi de 0,2 mg/kg. A inibição da alodinia mecânica inicia em 30min e se mantém pronunciada por 3h, já alodinia ao frio, inicia em 15min e se mantém sustentada por 5h. O perfil neuroquímico sinaliza envolvimento na inibição de aferências do trato espinomesencefálico e de interneurônios inibitórios próprios do estriado, mediado pela Dopamina e GABA. Além disso, no modelo de analgesia por farmacopuntura, 1/10 da dose efetiva de CTK 0512-2 pela via subcutânea foi eficaz na alodínia mecânica e ao frio, quando administrada no acuponto E36, iniciando seu efeito em 15min (alodínia mecânica) ou 30min (alodínia ao frio) e mantendo-se por 5h em ambos.

Conclusão: CTK 01512-2 mostrou eficácia equianalgésica em relação à duloxetina no modelo de dor neuropática induzido pela oxaliplatina por via subcutânea e no acuponto E36.

Palavras-chave: CTK 01512-2, dor neuropática, alodinia, analgesia, farmacopuntura.

Abstract

Introduction: In rodents, Oxaliplatin (OXA) induces cold hyperalgesia and mechanical allodynia, where N-type calcium channels (Cav2.2) and the transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) are more expressed, although the exact mechanism has not been completely elucidated. The recombinant neurotoxin CTK 01512-2 derived from the spider *Phoneutria nigriventer* has shown to block Cav2.2, affecting the influx of intracellular Calcium voltage dependent (Ca^{2+}) and agonizing TRPA1, presenting itself as a peptide with promising analgesic/antinociceptive action.

Aim of study: To analyze the analgesic efficacy of the recombinant neurotoxin CTK 01512-2, administered subcutaneously and at the acupuncture point E36, in comparison to the standard treatment (duloxetine) in a model of oxaliplatin-induced neuropathic pain in Wistar rats.

Materials and methods: A model of peripheral neuropathic pain induced by a single dose of OXA (6 mg/kg i.p.) was used in 60-day-old male Wistar rats to conduct 3 trials evaluating the effects of CTK 01512-2: dose-response profile of subcutaneous administration (SC, N=30); neurochemical profile (N=32); efficacy of pharmacopuncture (N=32). The subcutaneous route of CTK 01512-2 was tested (n=5/group) at doses of 0.1; 0.2, and 0.4 mg/kg, and compared with 30 mg/kg SC of Duloxetine (positive control). Mechanical sensitivity (Von Frey) and cold allodynia (acetone) tests were performed before pain induction, three days later, before treatment, and at 15 and 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 hours after. The neurochemical profile (GABA, dopamine, acetylcholine) of CTK 01512-2 was evaluated (n=8/group) in brain structures (cortex, striatum, hippocampus, mesencephalon, amygdala, hypothalamus), 5 hours after treatment with a dose of 0.2 mg/kg and compared with Duloxetine (30 mg/kg SC). Von Frey and Acetone tests were conducted before pain induction, three days later, before treatment, and at 15 and 30 minutes, 1, 2, 3, 4, and hours after. The efficacy of pharmacopuncture (acupoint E36) of CTK 01512-2 with 1/10 of the dose (0.02 mg/kg) was evaluated (n=8/group) and compared with Duloxetine at 1/10 of the dose (3 mg/kg) by Von Frey and Acetone tests, performed before pain induction, three days later, before treatment, and at 15 and 30 minutes, 1, 2, 3, 4, and 5 hours after. In all trials, the experimental groups were compared with the negative

control group (OXA-Saline) and the no-pain control (Saline-Saline). Euthanasia was carried out by decapitation under prior anesthesia with isoflurane. The simultaneous quantification of neurotransmitters in the brain was performed using LC-MS/MS technique.

Results: The dose-response profile for the subcutaneous administration of CTK 05152-2 revealed that the minimum effective dose capable of inhibiting mechanical and thermal allodynia in the acute neuropathic pain model induced by OXA was 0.2 mg/kg. The inhibition of mechanical allodynia begins at 30 minutes and remains pronounced for 3 hours, while cold allodynia starts at 15 minutes and is sustained for 5 hours. The neurochemical profile indicates involvement in the inhibition of afferences of the spinomesencephalic tract and of intrinsic inhibitory interneurons of the striatum, mediated by Dopamine and GABA. Furthermore, in the pharmacopuncture analgesia model, 1/10 of the effective dose of CTK 0512-2 via subcutaneous route was effective in mechanical and cold allodynia when administered at the E36 acupoint, starting its effect at 15 minutes (mechanical allodynia) or 30 minutes (cold allodynia) and lasting for 5 hours in both.

Conclusion: CTK 01512-2 demonstrated equianalgesic efficacy in comparison to duloxetine in the model of neuropathic pain induced by oxaliplatin via subcutaneous route and at the E36 acupoint.

Keywords: CTK 01512-2, neuropathic pain, allodynia, analgesia, pharmacopuncture.

Lista de abreviaturas

ASCO: American Society of Clinical Oncology

VAB: Veneno de Abelha

Ca²⁺: Cálcio voltagem dependente

Cav2.2: canais de cálcio ativados por voltagem tipo N

DP: Dopamina

E36: Estômago 36

FOLFOX: Ácido folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina

GABA: ácido gama- aminobutírico

GRD: gânglios da raiz dorsal

IASP: International Association for the Study of Pain

I.p: intraperitoneal

K⁺: potássio voltagem dependente

Na⁺: Sódio voltagem dependente

Nav: canais de sódio dependentes de voltagem

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

NPIQ: Neuropatia periférica induzida por quimioterapia

NPOXA: neurotoxicidade periférica induzida por oxaliplatina

OCT2: transportadores de cátions orgânicos 2

OXA: Oxaliplatina

PAR2: receptor 2 ativado pela proteinase

S.C: Subcutâneo

SNC: Sistema nervoso central

TRP: Potencial receptor transiente

TRPA1: Potencial receptor transitório anquirina 1

TRPV1: capsaicina

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO	11
1. REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1 Dor	12
1.2 Fisiopatologia da dor	13
1.3 Tipos clínicos de dor	17
1.4 Classificação da dor quanto a duração	17
1.4.1 Dor aguda	18
1.4.2 Dor crônica	18
1.5 Classificação da dor quanto à fisiopatologia	18
1.5.1 Dor psicogênica	19
1.5.2 Dor nociceptiva	19
1.5.3 Dor neuropática	19
1.6 Neuropatia Periférica Dolorosa Induzida por Quimioterapia	20
1.7 Neuropatia Periférica Dolorosa Induzida por Oxaliplatina	22
1.8 Modelo de Dor Neuropática Periférica Induzida por Oxaliplatina em ratos machos Wistar	25
1.9 Abordagens Terapêuticas Disponíveis para o Tratamento de Dores Neuropáticas	25
1.9.1 Duloxetina	27
1.9.2 CTK 01512-2: Analgésico Promissor	27
1.10 Acupuntura	30
1.10.1 Farmacopuntura	31
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	33
3. OBJETIVOS	43
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	43
5. RESULTADOS PRELIMINARES	67
5.1 Análise do Perfil Neuroquímico	67
5.1.1 Material e Métodos	67
5.1.1.1 Animais Experimentais	67
5.1.1.2 Neuropatia periférica induzida por Oxaliplatina	68
5.1.1.3 Tratamentos para dor	68
5.1.1.4 Hipersensibilidade Mecânica Teste de Von Frey	68
5.1.1.5 Avaliação da alodinia térmica ao frio: teste da acetona	69
5.1.1.6. Coleta de Material Biológico e determinação de neurotransmissores	70
5.1.1.6.1 Equipamentos	70
5.1.1.6.2 Padrões e reagentes	70
5.1.1.6.3 Avaliação de neurotransmissores	71
5.1.1.7 Análise Estatística	71
5.1.2 Resultado preliminar	71

5.2 Avaliação da Eficácia da Técnica de Farmacopuntura	78
5.2.1 Material e métodos	78
5.2.1.1 Animais Experimentais	78
5.2.1.2 Neuropatia periférica induzida por Oxaliplatina	78
5.2.1.3 Tratamentos para dor acuponto E36	79
5.2.1.4 Hipersensibilidade Mecânica Teste de Von Frey	79
5.2.1.5 Avaliação da alodinia térmica ao frio: teste da acetona	79
5.2.1.6 Análise Estatística	79
5.2.2 Resultados preliminares	80
6. DISCUSSÃO	84
7. CONCLUSÃO	88
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
9. REFERÊNCIAS	90
10. ANEXOS	93

APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

O presente estudo está delineado em uma estrutura composta inicialmente pela fundamentação teórica, seguida dos objetivos ao qual incluem a avaliação da atividade analgésica do CTK 01512-2 pela via subcutânea em um modelo de dor neuropática induzida por oxaliplatina em ratos Wistar macho, incluindo curva dose-efeito, curva tempo-efeito, marcadores neuroquímicos e avaliação da eficácia da técnica de farmacopuntura. Na sequência é apresentado o artigo resultante da curva dose-efeito, submetido ao periódico *Toxicology and Applied Pharmacology*, bem como resultados preliminares dos demais estudos.

Os resultados preliminares são apresentados em dois estudos separados. O primeiro estudo abrange a análise do perfil neuroquímico e o segundo a avaliação da eficácia da técnica de farmacopuntura, contendo suas metodologias e resultados. Logo são apresentados uma discussão geral e conclusão.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Dor

A dor é caracterizada como uma experiência complexa e subjetiva que não está continuamente relacionada à entrada nociceptiva. A partir de relatos ao longo dos séculos e por meio da experimentação animal e humana fica claro que o processamento das informações nociceptivas e a percepção da dor estão sujeitos a modulações pro e antinociceptivas significativas. As modulações iniciam de forma reflexiva ou por meio de manipulações contextuais de experiência da dor incluindo fatores cognitivos e emocionais. A modulação endógena da dor está relacionada a uma rede modulatória descendente da dor, a qual envolve áreas corticais em combinação com núcleos subcorticais e do tronco cerebral específicos ¹. Guyton e Hall (2006) relatam a dor como um mecanismo de proteção que ocorre sempre que os tecidos estão sendo danificados, fazendo com que o indivíduo reaja para remover o estímulo lesivo. Estímulos mecânicos, térmicos e químicos podem provocar a dor ². Segundo a definição da International Association for the Study of Pain (IASP), “a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” ³. Segundo a IASP a dor é considerada uma experiência pessoal, influenciada em diferentes graus, por fatores biológicos, psicológicos e sociais. A nocicepção e a dor são consideradas manifestações diferentes, sendo que a dor não pode ser determinada apenas pela atividade dos neurônios sensitivos. O conceito de dor se aprende por meio de experiências de vida, devendo sempre ser respeitado o relato de uma pessoa sobre uma experiência de dor.

Estudos revelam que a dor é um dos principais motivos de internações hospitalares, os indivíduos associam a doença com a dor e a relacionam como um sinal de que algo está errado ⁴. A dor é descrita como o quinto sinal vital pela Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde e pela Sociedade Americana de Dor, devendo ser sempre registrada ao mesmo tempo e ambiente

clínico em que são avaliados os outros sinais vitais (temperatura, pulso, respiração e pressão arterial ⁴.

1.2 Fisiopatologia da dor

A nocicepção é o componente fisiológico da dor, a sequência de eventos pelos quais um estímulo é percebido envolve e compreende os processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo ⁵. A transdução ocorre nas terminações periféricas de neurônios aferentes primários, onde formas de energia mecânica, térmica ou química são convertidas em atividade elétrica. Entretanto a transmissão consiste na condução do estímulo elétrico pelo sistema nervoso e a modulação compreende o processo ao qual a atividade neural pode ser modificada durante a transmissão, ocorrendo principalmente na coluna posterior da medula. O último processo é a percepção que ocorre em estruturas supraespinhais relacionadas no processamento somatossensorial ⁶.

A via periférica da dor é composta por nervos sensitivos, que possuem terminações nervosas livres especializadas, os nociceptores, localizados na porção distal dos neurônios aferentes sensoriais (neurônios de primeira ordem), estes são encontrados na pele, músculo, articulações, vísceras, dura-máter, além da fáscia e adventícia de vasos sanguíneos. Dividem-se em mecanorreceptores, termorreceptores e polimodais, sensíveis a estímulos mecânicos e químicos ^{7,8}. Os receptores específicos para a dor localizam-se nas terminações de fibras A δ e C, quando ativados permitem que ocorrem deflagração de potencial de ação. A estimulação dos nociceptores pode ocorrer devido a um estímulo nocivo térmico, químico ou mecânico, ao qual promove a liberação local de mediadores químicos, tais como bradicinina, prótons, histamina, serotonina, metabólitos do ácido araquidônico, ATP, adenosina, citocinas, aminoácidos excitatórios, óxido nítrico, substância P, neurotrofinas, bombesina, somatostatina, acetilcolina, entre outros ^{8,9}.

Após a ativação dos nociceptores, o estímulo é transmitido até o sistema nervoso central (SNC) pela via aferente primária, que pode ser por meio das

fibras mielínicas A δ , em função da presença da bainha de mielina transmite o estímulo doloroso de forma rápida, enquanto as fibras C amielínicas são responsáveis pela transmissão lenta da dor ^{8,9}. As fibras A δ são caracterizadas por conduzir a primeira dor de forma rápida, aguda e pontual, enquanto as fibras C transmitem a segunda dor, de forma lenta, difusa e fraca ¹⁰.

Os corpos neuronais dos nervos sensitivos (neurônios de primeira ordem) localizam-se fora da medula, mas próximo a ela, nos gânglios espinhais. Eles transmitem a informação nociceptiva aos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Nos corpos neuronais são produzidos os principais neurotransmissores substância P e o glutamato, responsáveis pela transmissão do impulso nervoso das fibras aferentes primárias para os neurônios do corno dorsal da medula ¹⁰. Além de contribuírem para a neurotransmissão, são levados a periferia, no local do estímulo doloroso, induzindo vasodilatação, extravasamento de plasma, recrutamento de macrófagos, degranulação de mastócitos entre outros processos que levam a inflamação neurogênica ⁹. Este processo também depende dos canais de cálcio e sódio, sendo os principais reguladores da liberação dos neurotransmissores ⁸. As fibras aferentes nociceptivas terminam no corno dorsal da medula, este pode ser dividido em seis lâminas de acordo com as características dos neurônios de forma que as fibras tipo C terminam em lâminas superficiais (I e II) enquanto as fibras A δ terminam nas lâminas I, III e V ^{5,8}. Após a interação dos neurônios aferentes primários no corno dorsal, os axônios de neurônios de segunda ordem formam os tratos aferentes, transmitindo os impulsos nociceptivos para estruturas do tronco cerebral e diencefalo, além do tálamo, substância cinzenta periaquedutal, formação reticular da medula, complexo amigdalóide, hipotálamo, e outros ^{7,9,11}. A informação sobre o dano tecidual é transmitida para os centros superiores através das vias de projeção da dor ou trato ântero lateral da coluna. As principais vias de condução da dor ao SNC são o trato espinotalâmico, trato espinorreticular e o trato espinomesencefálico ⁸. Muitos neurotransmissores e moduladores envolvidos na transmissão do sinal nociceptivo da medula para os centros superiores estão sendo descobertos. Sugere-se que o glutamato e outros aminoácidos excitatórios estejam envolvidos na transmissão da informação nociceptiva do trato espinotalâmico para o tálamo e do tálamo para o trato espinomesencefálico para a substância cinzenta periaquedutal. A partir

do tálamo, neurônios de terceira ordem transmitem os impulsos para o córtex cerebral, resultando em consciência da dor ⁸.

Estudos sugerem que a ativação do sistema neural descendente decorre da liberação de neurotransmissores como encefalinas e beta-endorfinas, atuando em receptores opioides dentro e ao redor da substância cinzenta periaquedutal. Os neurônios presentes nesta região emitem projeções para a formação do núcleo magno da rafe e o *locus ceruleus*, fontes de serotonina e noradrenalina no cérebro ¹¹. As fibras descendentes do núcleo magno da rafe e do *locus ceruleus*, se conectam com a substância cinzenta periaquedutal e com a medula rostral ventromedial, emitindo fibras que chegam a coluna posterior da medula, onde ocorrem sinapses com o neurônio primário, secundário e interneurônios ^{8,11}. A substância cinzenta periaquedutal está relacionada à inibição de estímulos nociceptivos mediada por opioides. Esta região recebe a entrada de locais corticais e tem conexão com a amígdala, e entradas nociceptivas ascendentes dos cornos dorsais espinhais por meio dos núcleos parabraquiais ¹¹. Estudos demonstram que o efeito analgésico dos opioides se deve a capacidade de inibir de forma direta, a transmissão ascendente das informações nociceptivas do corno dorsal da medula espinhal e ativar os percursos de controle da dor que descem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial rostral e conectam ao corno dorsal da medula espinhal. Os peptídeos opioides e seus receptores estão localizados em todo o percurso descendente da dor ⁸. Os receptores opioides são importantes para a modulação da dor e antinocicepção e no corno dorsal da medula espinhal os receptores se expressam nas lâminas I e II, com a proporção de mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) de 70, 20 e 10% respectivamente e se localizam nas fibras aferentes pré-sinápticas e neurônios pós-sinápticos ¹². Os principais ligantes endógenos são as encefalinas, que possui afinidade por receptores delta, a dinorfina, seletiva para receptores kappa e a endorfina com alta afinidade para os receptores delta e mu e baixa para o do tipo kappa ⁸.

A ação modulatória da norepinefrina tem sido mais estudada na medula espinhal do que em outros locais. A fonte de norepinefrina espinal é descendente de axônios originados no núcleo noradrenérgico do tronco cerebral. As projeções noradrenérgicas descendentes para os cornos dorsais espinhais originam-se dos núcleos noradrenérgicos A5, A6 (*locus coeruleus*) e A7 Kölliker-Füese se comunicando com

as regiões da substância cinzenta periaquedutal e medula rostral ventromedial^{13,11}. A ativação da via pode suprimir os sinais nociceptivos ascendentes da medula espinhal para o cérebro devido ao bloqueio mediado por $\alpha 2$ -adrenoreceptores¹⁴ nos terminais centrais dos nociceptores aferentes primários (inibição pré-sináptica), por ação alfa-2-adrenérgica direta nos neurônios transmissores da dor (inibição pós-sináptica) e por ativação mediada por $\alpha 1$ -adrenoceptor de interneurônios inibitórios¹³.

Os receptores serotoninérgicos são metabotrópicos do tipo 5-HT, sendo seu principal ligante a serotonina (5- hidroxitriptamina - 5-HT), presente principalmente no núcleo magno da rafe^{8,11}. Possui papel importante na integração da nocicepção e informações afetivas por meio da projeção descendente para a medula espinhal e ascendente para o córtex cerebral⁹. Estudos indicam que projeções descendentes da medula rostroventromedial provocam a liberação de serotonina nos cornos dorsais da coluna vertebral por meio de terminais de projeções diretas ou de interneurônios espinhais. A 5- hidroxitriptamina, pode ser pró nociceptiva ou antinociceptiva, dependendo do subtipo do receptor 5-HT ativado. Assim, a ativação de receptores 5-HT 1A, 5-HT 1B, 5-HT 1D e 5-HT7 volta-se a ser antinociceptivo, enquanto receptores 5-HT 2A e 5-HT tem de a promover nocicepção^{11,15}. Os núcleos serotoninérgicos dorsais da rafe, sob influência de vias encefalinérgicas, modulam a atividade do núcleo *accumbens*, amígdala e habênula⁸. Devido a essa ação bidirecional do 5-HT, drogas serotoninérgicas puras, como os inibidores de recaptação de 5-HT, aumentam apenas os níveis de 5-HT, e tem baixa eficácia no tratamento da dor crônica, entretanto, os inibidores de recaptação 5-HT/noradrenalina, como duloxetina e a venlafaxina, tem se mostrado eficazes para o tratamento da dor neuropática¹⁵.

Evidências mostram que receptores vanilóides distribuídos em neurônios aferentes primários, gânglios da raiz dorsal (GRD) e em todo o cérebro, estimulados por endocanabinóides ou pela capsaicina na substância cinzenta periaquedutal ventral, induzem analgesia. Este efeito se deve ao aumento da liberação de glutamato e ativação de células da medula ventromedial rostral. Os receptores vanilóides são canais de cátions não seletivos, ativados por temperaturas acima de 43 °C, pH baixo, lipídios endógenos (anandamida e produtos de lipoxigenases)⁸.

1.3 Tipos clínicos de dor

A dor pode ser classificada de acordo com sua fisiopatologia, duração, localização, etiologia e dependência do sistema nervoso simpático e região afetada ¹⁶.

Em relação a sua fisiopatologia a dor pode ser de origem nociceptiva, neuropática e psicogênica. A dor nociceptiva pode ser de causa somática ou visceral e a neuropática de origem central ou periférica. Em relação a duração pode ser classificada como aguda, subaguda durável ou crônica. Quanto a sua localização depende a avaliação a que o paciente é sujeito, pode ser uma dor lombar, cefálica, cervical, abdominal, pélvica, membros entre outras. A dor pode ser dependente ou não do sistema nervoso simpático e pode surgir por meio de várias etiologias ¹⁶.

1.4 Classificação da dor quanto a duração

1.4.1 Dor aguda

As dores agudas são consideradas de caráter fisiológico, um sinal de alerta que tem uma duração limitada, cessando com a resolução do processo nódico ¹⁷. A dor aguda se inicia por meio de uma lesão ou injúria e com isso substâncias pró inflamatórias são sintetizadas no local e liberadas estimulando terminações nervosas (nociceptores) de fibras mielinizadas finas e amielínicas. Normalmente ocorre remissão, porém quando se tem ativação de várias vias neuronais de modo prolongado a dor aguda pode se modificar e evoluir para uma dor crônica ¹⁸. Apresenta-se como uma dor pontual, resultante de traumas ou associadas a patologias. Pessoas que manifestam este tipo de dor podem apresentar espasmos, sudorese, hipertensão arterial e taquicardia ²⁹.

1.4.2 Dor crônica

A dor crônica possui um impacto significativo na vida das pessoas, sendo um problema comum, complexo e angustiante ²⁰. Diferente das dores agudas, a dor crônica é mais que um sintoma, é a doença que persiste, que não desaparece após o processo de cura da lesão ou está relacionada a processos patológicos crônicos, com um tempo igual ou superior a três meses de vigência de dor ^{18,19,21} ou que ultrapasse o período usual de recuperação esperado para a causa desencadeante ^{19,22}. A dor crônica primária é definida como uma dor que ocorre em uma ou mais regiões e que persiste ou é recorrente por mais de três meses, estando associada ao sofrimento emocional, incapacidade funcional e os sintomas não são explicados por outro diagnóstico ²¹. A dor crônica influencia negativamente o cotidiano das pessoas, por isso merece uma atenção maior por parte dos profissionais da saúde ²³.

1.5 Classificação da dor quanto à fisiopatologia

1.5.1 Dor psicogênica

A dor psicogênica é o tipo de dor que surge na ausência de qualquer alteração orgânica ou que permanece após a resolução de um processo lesivo ²³. Geralmente esta dor resulta de uma disfunção neuropsíquica associada ou não a uma psicopatologia como depressão, transtornos de personalidade e ansiedade. A dor psicogênica pode surgir associada à dor nociceptiva e neuropática podendo alterar sua apresentação e evolução clínica ⁸.

1.5.2 Dor nociceptiva

A dor nociceptiva representa uma resposta dolorosa normal e esperada a uma agressão qualquer, por meio da ativação fisiológica de receptores nociceptivos ²³. Os sistemas de nocicepção mais importantes são os mediados por receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e opioides, distribuídos no sistema

nervoso central. As dores nociceptivas resultam da excitação das vias nociceptivas, onde nociceptores por meio das terminações nervosas realizam a decodificação de sensações mecânicas, térmicas e químicas em impulsos elétricos. Os nociceptores são terminações nervosas livres de neurônios de primeira ordem, com a função de preservar a homeostasia tecidual indicando uma injúria potencial ou real ^{5,19}. A dor nociceptiva de causa somática é intensa de fácil localização. São dores relacionadas aos músculos, ossos, pele e articulações ^{24,25}. A dor visceral é a dor de carácter vago, profunda, persistente e de difícil localização frequentemente relacionada a um ponto cutâneo ⁵.

1.5.3 Dor neuropática

De acordo com a IASP, a dor neuropática é definida como a dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (periférico e/ou central) e compreende uma perda de função sensorial ou dos sentidos, bem como aumento da sensibilidade à dor espontânea ^{26,27}. Estudos estimam que a prevalência de dor neuropática seja de 6,9 a 10%. Sua fisiopatologia ainda não está claramente elucidada, o que contribui para subavaliação e subtratamento ^{28,29}. Seu início é caracterizado por hiperalgesia, dor espontânea, parestesia, alodinia mecânica e por frio ^{5,24}. A dor neuropática pode ser classificada conforme a lesão ou doença subjacente ²⁶ ou de acordo com o fenótipo clínico ³⁰. Geralmente, é considerada dor crônica, uma vez que persiste de forma contínua ou se manifesta com episódios dolorosos recorrentes, não sendo limitada pelo processo de cura natural ou com o tratamento da doença de base ^{26,29}.

A dor neuropática pode resultar de diversas etiologias que afetam o sistema nervoso periférico ou central, como uma doença metabólica, distúrbio neurodegenerativo, vascular ou autoimune, trauma, tumor, infecção, exposição a toxinas ou doenças hereditárias. A dor crônica também pode ocorrer em condições neurológicas como as neuropatias idiopáticas ²⁶. O mecanismo de ação da hipersensibilidade à dor e a dor espontânea neuropática é complexa e sua relação com a patologia da doença ainda é incerta. Estudos neurofisiológicos revelam aumento da atividade nas fibras nervosas

somatossensoriais ou alterações no controle endógeno da dor. A falta de testes não invasivos adequados geralmente impede uma avaliação detalhada dos mecanismos ativos da dor nos pacientes. Sendo que o conhecimento atual dos mecanismos da dor neuropática é baseado em modelos animais ²⁶. Impulsionada pela genética humana, a pesquisa pré-clínica está focada em entender como o sistema nervoso atua durante a dor neuropática, possibilitando identificar novos alvos terapêuticos e validar novos fármacos ²⁸.

1.6 Neuropatia Periférica Dolorosa Induzida por Quimioterapia

O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. No entanto, devido aos avanços da medicina e da tecnologia moderna, é possível detectar o câncer em estágio inicial e ter acesso a tratamentos mais eficazes, incluindo agentes quimioterápicos, aumentando o número de sobreviventes ao câncer. Porém, muitos dos sobreviventes apresentam resultados ruins, devido a uma série de síndromes que reduzem sua qualidade de vida ³¹, incluindo a dor um dos sintomas mais temidos, uma vez que podem experimentar por um longo período após o término do tratamento. Sabe-se que a qualidade das evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia dos analgésicos adjuvantes no tratamento da dor oncológica é baixa ³².

Os agentes anticancerígenos possuem vários alvos e mecanismos de ação destinados a eliminar as células tumorais que se dividem rapidamente, estes fármacos além de atuar sobre as células cancerígenas afetam células e estruturas normais do corpo, provocando uma série de efeitos colaterais, o que pode levar a uma redução gradual dos regimes de quimioterapia ou sua interrupção, limitando a eficácia do tratamento ³¹. Receber um regime quimioterápico completo é um fator crítico para determinar a sobrevivência de pacientes com câncer ³³.

Agentes quimioterápicos podem promover dano ao sistema nervoso, levando a neuropatias de fibras grandes e pequenas, sensoriais e/ou motores, desmielinizantes e axonais, cranianas e autonômicas. O efeito provocado

pelos agentes anticancerígenos no sistema nervoso vai depender de suas propriedades físicas e químicas específicas e se são doses únicas ou cumulativas³¹. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito colateral e incapacitante decorrente do tratamento de tumores com agentes anticancerígenos²⁷. Existem 6 grupos principais de substâncias que causam danos aos neurônios periféricos sensoriais, centrais e autonômicos e resultam no desenvolvimento da NPIQ, são eles a base de platina (cisplatina e oxaliplatina), vincristina, taxanos (paclitaxel e docetaxel), epotilonas (ixabepilona), inibidores de proteases (bortezomib), e fármacos imunomoduladores (talidomida)^{31,33}. Dentre eles os mais neurotóxicos são a base de platina, taxanos ixabepilona e talidomida³¹. A toxicidade pode ocorrer com uma dose única alta ou após exposição cumulativa. Os sintomas de NPIQ podem diminuir após o término da terapia ou dependendo da substância administrada (exemplo, a base de platina), pode ocorrer uma progressão ou novos sintomas por vários meses após a terapia e os sintomas podem permanecer por anos ou toda a vida²⁷.

Clinicamente, a NPIQ, manifesta-se por déficits nas funções sensoriais, motora e/ou autonômica, de intensidade variável. As alterações sensoriais se desenvolvem primeiro geralmente, envolvendo os pés e as mãos, neuropatia típica tipo "luva e meia". Os sintomas apresentados são dormência, formigamento, sensação ao toque alterada, parestesia e disestesias induzidas pelo toque e temperaturas quentes ou frias. Além disso, pode ocorrer sensações dolorosas, bem como queimação espontânea, pontadas ou dor do tipo choque elétrico, alodinia mecânica ou térmica ou hiperalgesia. A perda da percepção sensorial pode ocorrer em casos graves. Com menos frequência ocorrem os sintomas motores, como fraqueza distal, distúrbios da marcha, equilíbrio e movimentos prejudicados^{27,31}.

Embora a patogênese exata ainda não seja totalmente compreendida, o mecanismo ao qual as drogas quimioterápicas exercem efeitos neurotóxicos danificando as estruturas do sistema nervoso e causando NPIQ é multifatorial, envolvendo ruptura de microtúbulos, estresse oxidativo e dano mitocondrial, alteração de canais iônicos, dano à bainha de mielina, dano ao DNA, neuroinflamação e processos imunológicos^{27,31}.

1.7 Neuropatia Periférica Dolorosa Induzida por Oxaliplatina

Os cânceres do trato gastrointestinal estão entre os cinco tipos de câncer mais comuns em todo o mundo ³⁴. A oxaliplatina (OXA) é um agente antineoplásico amplamente utilizado para o tratamento destes cânceres, incluindo câncer colorretal, gástrico e pancreático, tanto no cenário adjuvante quanto no metastático ³⁵. Existem vários protocolos clínicos que envolvem a oxaliplatina, dentre eles, o esquema FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina) que consiste em 12 ciclos o qual é estabelecido como padrão de terapia de primeira escolha para o câncer colorretal ^{33,36}. Estudos pré-clínicos recentes mostram que a captação mediada por transportadores de oxaliplatina nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal pode desencadear alterações fisiopatológicas em neurônios sensoriais, promovendo neuropatia periférica induzida por quimioterapia ³³. A oxaliplatina possui uma característica única a qual é transformada rapidamente em vários metabólitos, como metabólitos de platina, oxalato, monoclouro, dicloro e diaquodiaminociclohexano. Acredita-se que o oxalato esteja envolvido na hipersensibilidade induzida pelo frio, entretanto mecanismos adicionais incluindo ligação de complexos de platina à proteínas celulares, também podem estar envolvidos ³³. Embora ainda não seja claramente compreendido o mecanismo de ação da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, propostas sugerem por meio de estudos que pode estar relacionada ao funcionamento inadequado dos canais de sódio dependentes de voltagem e transportes de cátions orgânicos, alterações neuroimunes, disfunção mitocondrial levando ao estresse oxidativo, degeneração axonal e comprometimento do sistema descendente de inibição da dor ^{37,38}. Em particular, vários estudos sugerem o potencial receptor transitório anquirina 1 (TRPA1) relacionado a sintomatologia dolorosa observada em vários modelos animais de NPIQ, incluindo a oxaliplatina ³⁸. Ativação de cascata inflamatória, a super regulação de citocinas pró-inflamatórias e a comunicação neuro-imune desempenham papéis essenciais no início e na progressão da dor por quimioterápicos, mais notavelmente, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e CCL2 ³⁹. Dos Santos et al., (2021) mostra o envolvimento de fatores antioxidantes em modelo de

neurotoxicidade periférica induzida por oxaliplatina (NPOXA), onde houve aumento da expressão gênica dos fatores antioxidantes SOD e Nrf-2 ⁴⁰. Já Recalde et al. (2020) investigando efeitos do resveratrol contra NPOXA mostra efeito do estresse oxidativo, marcadores antioxidantes, pró-inflamatórios e de lesão/ativação neuronal avaliados no nervo ciático, GRD e medula espinhal ⁴¹.

O oxalato é um quelante de cálcio, e a dor induzida pelo oxalato é uma consequência da quelação de íons de cálcio extracelulares, promovendo aumento na condutância de sódio, despolarização neuronal e hiperexcitabilidade ³³.

A neurotoxicidade periférica induzida por oxaliplatina é a principal causa para a redução da dose, bem como a descontinuação da quimioterapia ⁴². A forma aguda e transitória ocorre em quase 85 a 90% dos pacientes horas após a infusão e dura dias (geralmente 7 dias), sendo recorrente nas infusões subsequentes ⁴³, podendo persistir por dias a meses e ter sua intensidade e duração aumentadas com a sequência dos ciclos de tratamento levando ao desenvolvimento de uma forma crônica da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina ³³. O mecanismo mais importante relacionado a neuropatia aguda se deve ao comprometimento transitório de canais de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem, canais de potencial receptor transiente (TRP), transportadores de cátions orgânicos 2 (OCT2), células gliais ⁴⁴ e da hiperexcitabilidade de neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal resultante da ativação de canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v) ³³. A forma aguda é caracterizada principalmente por anormalidades sensoriais relacionadas a estímulos frios, promovendo disestesia e parestesia das mãos e pés, podem estar presente sintomas motores como espasmos, fasciculações e contrações musculares prolongadas ^{37,43}. Já a neuropatia periférica crônica é dose cumulativa, com intensidade progressivamente crescente ao longo do tratamento ⁴⁵, com uma incidência de 42,1% a 69% após 4 a 6 ciclos de quimioterapia. Os principais mecanismos envolvidos para o desenvolvimento da forma crônica são danos ao DNA nuclear, dano mitocondrial, estresse oxidativo, ativação da glia e neuroinflamação ⁴⁴. Clinicamente, os sintomas são semelhantes aos da forma aguda e incluem parestesia simétrica bilateral, disestesia e dor em ambos os pés e/ou

extremidades das mãos ⁴³ e hipoestesia. A propriocepção pode ser afetada, prejudicando as atividades diárias que requerem uso da coordenação motora fina ³³. O mecanismo de ação relacionado a perda sensorial distal de forma permanente está associada à morte de neurônios sensoriais, ou seja, a necrose das células nervosas como consequência da ligação da oxaliplatina ao DNA mitocondrial ⁴⁶.

Com base nisso, sabe-se que a dor neuropática persistente está associada a sofrimento psicológico, depressão e qualidade de vida prejudicada ⁴⁷. Embora uma variedade de abordagens tenha sido investigada em estudos experimentais e ensaios clínicos, não há estratégia preventiva disponível ou tratamento eficaz porque sua etiologia não foi totalmente elucidada ³³.

1.8 Modelo de Dor Neuropática Periférica Induzida por Oxaliplatina em ratos machos Wistar

A neuropatia aguda e transitória com dor neuropática é demonstrada pela hiperalgesia ao frio (aumento da resposta nociceptiva a um evento doloroso) e alodínia mecânica (resposta nociceptiva a um evento não doloroso) em modelos roedores ⁴⁸. Diferentes protocolos são usados para induzir a dor neuropática por oxaliplatina. Al Moundhri et al., (2013) induziu neurotoxicidade em ratos Wistar injetando oxaliplatina 4 mg/kg pela via intraperitoneal (i.p) duas vezes por semana por um período de 4,5 semanas para avaliar o efeito da curcumina na neurotoxicidade induzida pela oxaliplatina ⁴⁹. Ding et al., (2020), para avaliar o efeito da decocção Dangui Sini na proteção contra a neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina, usou o modelo animal ratos Wistar, administrando 4 mg/kg de oxaliplatina i.p, duas vezes por semana, por um período de 4 semanas ⁵⁰.

Tian et al., (2015) em seu estudo para avaliar o papel do receptor 2 ativado pela proteinase (PAR2) na regulação da dor neuropática induzida por oxaliplatina pela via TRPA1 induziu neurotoxicidade aguda em ratos Wistar com uma única injeção i.p de oxaliplatina (6 mg/kg) ⁵¹. Sendo a alodinia

mecânica e hipersensibilidade ao frio desenvolvidas em 3 dias após a injeção. Kim et al., (2016) induziu neurotoxicidade aguda em ratos Sprague- Dawley com uma única injeção de oxaliplatina 6 mg/kg i.p para avaliar os efeitos supressores do Cinnamoni Cortex e seu fitocomponente cumarina, e observou comportamento alodínico significativo em 3 dias após a indução permanecendo por até 7 dias ⁵².

1.9 Abordagens Terapêuticas Disponíveis para o Tratamento de Dores Neuropáticas

O tratamento da dor neuropática é um desafio, e as abordagens farmacológicas e não farmacológicas são as opções de tratamento disponíveis ⁵³. A terapia farmacológica de primeira linha envolve o uso de antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, inibidores da recaptação serotonina-norepinefrina (duloxetina e venlafaxina) e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina). Os fármacos de segunda linha compreendem o uso de analgésicos opioides fracos (tramadol e tapentadol). Agentes tópicos como emplasto de lidocaína e adesivo de capsaicina são recomendados exclusivamente como tratamento de segunda linha para dor neuropática periférica. Como terapia de terceira linha opioides fortes (morfina e oxicodona) são recomendados para dor neuropática periférica e central. O complexo de toxina botulínica tipo A-hemaglutinina é recomendado para dor neuropática periférica ⁵³.

As opções não farmacológicas para a dor neuropática refratária as terapias medicamentosas incluem as terapias intervencionistas como o bloqueio do nervo periférico, injeção epidural de esteroides, tratamento do nervo simpático/gânglio, administração intratecal de medicamentos, neuroestimulação periférica e central. As terapias físicas também são indicadas e compreendem as massagens, ultrassom, estimulação elétrica nervosa transcutânea, laser e exercícios. Dentre as terapias psicológicas se recomenda a terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia e terapias psicológicas ⁵³.

1.9.1 Duloxetina

A duloxetina é um inibidor da recaptação serotonina-norepinefrina que vem sendo usado em pacientes com NPIQ devido a sua eficácia no tratamento da dor²⁷, e o único agente recomendado pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) para o tratamento da NPIQ⁵⁴. Estudos mostram que a duloxetina é mais eficaz que a venlafaxina na redução da neuropatia motora geral e dos escores de dor neuropática após quatro semanas em pacientes que apresentam NPIQ⁵⁴. Entretanto, a duloxetina não proporciona atenuação completa dos sintomas e não se tem evidências em relação à prevenção de efeitos neurológicos secundários⁵⁵. Os principais efeitos colaterais da duloxetina incluem náusea leve, perda do apetite, prisão de ventre, insônia ou sonolência e efeitos colaterais sexuais. Além do mais pode ocorrer elevações transitórias das enzimas hepáticas, aumento do colesterol sérico, não devendo ser administrado em pacientes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min⁵⁴.

1.9.2 CTK 01512-2: Analgésico Promissor

A aranha *Phoneutria nigriventer* é conhecida popularmente por aranha-armadeira e pode-se encontrá-la em todo o território nacional, sendo considerada a mais perigosa do Brasil⁵⁶. A toxina PhTx3-6 do veneno de *P. nigriventer*, patenteada como Ph α 1 β , tem sua forma recombinante CTK 01512-2 via expressão de *Escherichia coli* sintetizada pela Giotto Biotech® e o peso molecular do peptídeo (Mw) é de 6045 kDa e a sequência dos 55 aminoácidos é ACIPRGEICTDDCECCGCDNQCYCPPGSSLGIFKCSCAHANKYFCNRKKECK KKA⁵⁷. A forma recombinante CTK 01512-2 vem demonstrando bloqueio de canais de cálcio ativados por voltagem tipo N (Cav2.2) afetando o influxo de Ca²⁺ intracelular e liberação de glutamato⁵⁸. Por este motivo, as pesquisas são voltadas à atividade analgésica/antinociceptiva do peptídeo⁵⁹.

Existem outros peptídeos que agem inibindo os canais Cav2.2 em nociceptores periféricos como as ω -conotoxinas (GVIA do *Conus geographus* e MVIIA sintética do *Conus magus*), que administradas via intraplantar em modelo animal de dor induzida por oxaliplatina (OXA), foram eficazes no alívio da dor

mecânica ⁶⁰. Os resultados indicaram uma ação analgésica de início rápido, ocorrendo em menos de 10min após a administração, porém com uma duração de ação relativamente curta, de aproximadamente 60min, na dose de 6 pmol/pata⁶⁰.

Além da eficácia analgésica, dados sobre a segurança de seu uso são fundamentais. Em um estudo de toxicidade aguda com ratos, a dose farmacológica da toxina nativa e CTK 01512-2 intratecal não demonstrou alterações na locomoção, sedação ou significantes diferenças na massa relativa dos órgãos dos animais (*post mortem*) quando comparada com MVIIA. Portanto, apresentaram um bom perfil de segurança com sinais clínicos de toxicidade transitória em doses superiores às utilizadas para obter o efeito analgésico ⁵⁹. Com relação a atividade antinociceptiva, CTK 01512-2 e a forma nativa da toxina produzem efeito prolongado de prevenção e redução da nocicepção sem provocar efeitos adversos em roedores. Isto foi verificado em modelo de dor inflamatória aguda induzida por incisão na pata de camundongos; modelo de dor química aguda e persistente pela injeção de formalina na pata de ratos; modelo de dor inflamatória crônica induzida por administração intraplantar de adjuvante completo de Freund; além de modelos de dor neuropática por ligação ou constrição parcial do nervo ciático ^{62,61,57}. A ação antinociceptiva de CTK 01512-2 intratecal em modelo de dor por desaferentação nervosa do plexo braquial em ratos ⁶³ ou diferentes modelos de dor orofacial ⁶⁴, junto com a diminuição do estresse oxidativo em medula espinhal, também foi verificada. Com isto, sugere-se ação de CTK 01512-2 pela redução de peroxidação lipídica, uma vez que se demonstrou o mesmo efeito nos animais submetidos a trauma medular e ao tratamento com toxina ⁶⁵.

Foi demonstrado que uma única injeção intratecal (i.t.) de Ph α 1 β (30 ou 100 pmoles/sítio) e a infusão contínua (60 pmoles/ μ L/h durante 7 dias) foram capazes de reverter a nocicepção induzida pela lesão do nervo ciático ⁶⁶, ou neuropatia diabética ⁶⁷. Estudos também demonstraram que Ph α 1 β e CTK 01512-2 foram capazes de reverter os efeitos adversos causados pela morfina e potencializar a analgesia, podendo ser considerada como potencial uso adjuvante na terapia com opioides^{69,68}. Além disso a toxina promove analgesia em dor por melanoma ^{70, 57}, e neste modelo Ferreira et al., (2021) mostrou seu sinergismo com metadona ⁷¹.

Em seu trabalho Rigo et al. (2020), confirmou os efeitos antinociceptivos de CTK 01512-2, por via intravenosa em modelos de dor crônica em camundongos, e Mendes et al. (2021) em modelo de fibromialgia ^{73,72}. Neste sentido, Silva et al. (2018) avaliou o efeito da forma recombinante em modelo de esclerose múltipla, onde o tratamento por via intratecal e intravenosa reduziu os sinais e sintomas evocados pelo modelo, concluindo que os tratamentos aumentam a resposta neuro anti-inflamatória ⁷⁴. Da mesma forma, o peptídeo protegeu contra excitotoxicidade induzida por ácido 3- nitropropiónico, em modelo químico de doença de Huntington prevenindo desenvolvimento de alterações motoras e cognitivas ⁷⁵.

O receptor de potencial transitório de anquirina 1 (TRPA1) é um sensor para compostos oxidantes, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), sendo encontrado em fibras sensoriais peptidérgicas. Está relacionado ao desenvolvimento de dor inflamatória, atuando como um sensor ao frio nocivo, necessário ao desenvolvimento da hiperalgesia térmica. Tanto Phα1β quanto CTK 01512-2 inibem seletivamente os Cav2.2 e agonizam TRPA1, mas não afetam os canais de cálcio regulados por agonistas seletivos de TRPV1 (capsaicina) ⁷⁶. Portanto, demonstram ação potencializada se combinado com antagonista TRPV1 para o tratamento da dor ⁷⁷. Em modelo de dor por cistite hemorrágica induzida pelo quimioterápico ciclofosfamida em camundongos verificou-se que há diminuição do estresse oxidativo e produção de citocinas pró-inflamatórias na bexiga. Além disso, a ciclofosfamida produziu um aumento evidente na expressão do RNAm de TRPV1 e TRPA1 na bexiga, o qual foi revertido pela toxina ⁷⁸. Rigo et al. (2020; 2013) também mostraram eficácia da toxina intravenosa frente a dor neuropática induzida pelo quimioterápico paclitaxel ^{72,70}.

Sabe-se que a ablação farmacológica ou genética de respostas de TRPA1 reduz a NPOXA em modelos de camundongo. O tratamento com concentrações de OXA semelhantes às encontradas no plasma de pacientes tratados leva a uma acidificação do citosol de neurônios dos gânglios da raiz dorsal de camundongo em cultura e este por sua vez é responsável pela sensibilização dos canais TRPA1 ^{80,79}.

1.10 Acupuntura

A acupuntura é uma modalidade médica fundamentada na Medicina Tradicional Chinesa, amplamente utilizada há mais de 2.000 anos na China para o tratamento e prevenção de doenças ⁸¹. A acupuntura visa a cura e prevenção das doenças por meio da inserção de agulhas em pontos específicos, denominados acupontos, localizados em 12 canais de energia chamados de meridianos. Os meridianos conectam a superfície do corpo com os órgãos internos, e estes canais têm a função de transportar a energia por todo o corpo, visando o equilíbrio energético do organismo ⁸². Constitui-se em um modo de acessar o sistema nervoso central por meio de estímulos neurais periféricos, a fim de regularizar as funções cerebrais, neurais, imunológicas, hormonais e viscerais, restabelecendo o controle das funções endócrinas, orgânicas, induzindo analgesia e a ativação dos processos regenerativos ^{82,83}. A estimulação do sistema nervoso periférico produz resultados terapêuticos por meio da resposta fisiológica definida como neuromodulação periférica, que se refere à inibição e à excitação de estruturas neurais ⁸⁴.

A acupuntura atua sobre o controle da dor por meio da ativação de vias opioides e não opioides ^{86,85}. A modulação nas vias motoras e sensoriais induzidas pela aplicação das agulhas alteram o limiar nociceptivo, tonus muscular e atividade autonômica regional, além de respostas sistêmicas por meio da ativação de mecanismos homeostáticos centrais ⁸⁷. A estimulação promovida por esta técnica ativa o sistema modulador da dor pela superestimulação das terminações nervosas de fibras mielínicas A-delta, que conduzem o estímulo aos centros medulares, encefálicos e eixo hipotálamo-hipofisário. Na medula espinhal, os estímulos nociceptivos se dão pela inibição pré-sináptica, devido a liberação de encefalinas e dinorfinas. No mesencéfalo, as encefalinas e a ativação do sistema inibitório descendente da dor resultam na liberação de serotonina e norepinefrina nos sistemas descendentes ⁸⁸. Conforme Santos e Marteleite (2004), a ação sobre o HHA - eixo hipotálamo-hipofisário adrenal estimula a liberação de β -endorfinas na corrente sanguínea e líquido, promovendo a analgesia sistêmica ⁸⁹. A liberação de hormônio adrenocorticotrófico ocorre de forma paralela à liberação de β -endorfinas e induz

o córtex adrenal a liberar cortisol, explicando a sua ação anti-inflamatória. Há várias técnicas para estimular um ponto de acupuntura, a acupuntura com agulha seca, aquapuntura, farmacopuntura, eletroacupuntura, acupressão, moxabustão^{90,81}.

1.10.1 Farmacopuntura

A farmacopuntura é um dos métodos que combina a acupuntura com injeção de pequenas quantidades de soluções de medicamentos ou extratos fitoterápicos com base na farmacologia e na teoria dos meridianos^{94,93,92,91}. Muito utilizada na China e Coréia para uma série de sintomas, incluindo os sintomas relacionados ao câncer. Um estudo australiano relatou que esta técnica induz uma maior sensação de *De Qi* quando comparada a acupuntura tradicional^{92,91}, sendo uma indicação de que a farmacopuntura pode fornecer uma resposta clínica mais potente, efeitos mais rápidos, facilidade de ajuste de dosagem, e efeitos sinérgicos quando comparado ao uso da acupuntura tradicional. A farmacopuntura tem sido aplicada no tratamento de diversas doenças, sendo observado uma maior frequência do uso em condições músculo esqueléticas, como dor no pescoço, artrite degenerativa do joelho e dor lombar^{94,93}. Estudos relatam uma melhora significativa na dor e função em pacientes com hérnia de disco intervertebral^{92,91}, bem como pode ser usada no tratamento de obstrução inflamatória pós operatória precoce do intestino delgado, espasticidade muscular, gastrite crônica e hérnia de disco intervertebral lombar^{98,97,96,95}.

De acordo com Luna et al. (2008), a administração de substâncias em acupontos pode ser realizada por meio da administração de fármacos (farmacopuntura) ou ainda com água destilada ou solução de cloreto de sódio a 0,9% (aquapuntura) promovendo um estímulo mecânico prolongado no acuponto, utilizando uma dose subclínica dessas substâncias⁹⁰. Em outro estudo realizado pela mesma usando um décimo da dose de acepromazina em cavalos no ponto vaso governador 1 (VG1), observou resultado semelhante à administração da dose convencional do fármaco por via parenteral. Diversos tipos de substratos são empregados para injeções no acuponto, tais como veneno de abelha, solução salina padrão, vitamina B1, vitamina B12, e toxina

botulínica A ^{102, 101, 100, 99}.

Segundo a Medicina Tradicional Chinesa o acuponto E36 (também chamado de Zusanli) é largamente estudado, pertencendo ao meridiano do estômago, distribuídos da cabeça aos pés. O meridiano do baço e estômago governam os quatros membros, sendo frequentemente utilizado para o tratamento de alterações que acometem os membros, bem como para aumento e regulação da imunidade ¹⁰³. Conforme Maciocia (2007), o ponto E36 (estômago 36) possui amplas atuações para tonificar a energia Yang do corpo, tratamento de sintoma de dor local e distal ao local da dor, bem como em todos os locais de edema no corpo ¹⁰⁴. Em um estudo conduzido por Kim et al., 2011, foi avaliado o efeito da aplicação de veneno de abelha no ponto de acupuntura E 36 sobre a hiperatividade e hipertermia induzidas pela exposição aguda à metanfetamina em camundongos. Os resultados revelaram uma redução de forma dependente tanto na hiperatividade quanto na hipertermia em comparação com os pontos de controle. Sugerindo que o alívio nas respostas foi decorrente da modulação da atividade dos receptores α_2 -adrenérgicos ¹⁰⁵. Conforme Goldman et al. (2010), talvez seja um dos acupontos mais efetivos em modelos animais utilizando ratos na avaliação do controle antinociceptivo. Estudos sugerem que o efeito antinociceptivo deste ponto esteja relacionado com a despolarização das fibras C, que transmitem mensagem ao corno dorsal da medula espinhal ¹⁰⁶.

Novos estudos poderiam elucidar as melhores doses, medicamentos e pontos de acupuntura para alcançar um efeito ideal, comparável às doses convencionais de medicamentos.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23(6):371–80.
2. Guyton A C, Hall J E. Somatic Sensations II: Pain, Headache, and Thermal Sensations. In: Guyton A C, Hall J E. *Textbook of Medical Physiology*. 12. ed. [s. L.]: Elsevier, 2011. 583-593 p.
3. DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JO de, Correia LMF, Oliveira CM de, Fonseca PRB da. Definition of pain revised after four decades. *Braz J Pain*. 2020;3(3).
4. Nascimento LA do, Kreling MCGD. Avaliação da dor como quinto sinal vital: opinião de profissionais de enfermagem. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(1):50–4.
5. Klaumann PR, Wouk AFPF, Sillas T. PATOFISIOLOGIA DA DOR. *Arch Vet Sci*. 2008;13(1).
6. Solepure DAB. Physiology of Pain a Review. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2020; 08 (120).
7. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1–2):40–56.
8. Vitor AO, Da Ponte EL, Soares PM, Rodrigues MEDS, De Sousa Lima RC, et al. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. *Rev Electron Comun Inf Inov Saude*. 2008;2(1).
9. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR de, Barros GAM de, Garcia JB dos S, et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):94–105.
10. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203–10.
11. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* . 2014;8(2):143–51.
12. Trang T, Al-Hasani R, Salvemini D, Salter MW, Gutstein H, Cahill CM. Pain and poppies: The good, the bad, and the ugly of opioid analgesics. *J Neurosci*. 2015;35(41):13879–88.
13. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53–83.
14. Louçano M, Oliveira J, Martins I, Vaz R, Tavares I. Pain modulation from the locus coeruleus in a model of hydrocephalus: Searching for oxidative

- stress-induced noradrenergic neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3970.
15. Bardoni R. Serotonergic modulation of nociceptive circuits in spinal cord dorsal horn. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(12):1133–45.
 16. Sakata R, Issy A. Nomenclatura e Classificação da Dor. *In: Sakata, R, Issy, A. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor.* 2 ed. São Paulo: Manole, 2008, 2-4 p.
 17. Marquez JO. A dor e os seus aspectos multidimensionais. *Cienc Cult.* 2011;63(2):28–32.
 18. Sallum AMC, Garcia DM, Sanches M. Acute and chronic pain: a narrative review of the literature. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(spe1):150–4.
 19. Martelli A, Zavarize S F. Vias Nociceptivas da Dor e seus Impactos nas Atividades da Vida Diária. *UNICIÊNCIAS*, [S. l. 2013 v. 17, n. 1, P. 47-51.
 20. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273–83.
 21. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019;160(1):28–37.
 22. Celich KLS, Galon C. Dor crônica em idosos e sua influência nas atividades da vida diária e convivência social. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2009;12(3):345–59.
 23. Seixas D, Galhardo V, Guimarães, M. et al. Dor na esclerose múltipla: caracterização de uma população portuguesa de 85 doentes. *Acta Médica Portuguesa.* 2008 v. 22, n. 3, p. 234..
 24. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;122(3):289–94.
 25. Schestatsky P. Definição, Diagnóstico e Tratamento da Dor Neuropática. *HCPA.* 2008 v.23, n. 3, p. 177-87.
 26. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):53–9.
 27. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, Quandt T, Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer.* 2021;29(8):4223–38.

28. St. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018;265(2):231–8.
29. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede R-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):589–624.
30. Vollert J, Magerl W, Baron R, Binder A, Enax-Krumova EK, Geisslinger G, et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018;159(6):1090–102.
31. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451.
32. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Graeff A, Jongen JLM, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC, et al. Pharmacological treatment of pain in cancer patients: The role of adjuvant analgesics, a systematic review. *Pain Pract*. 2017;17(3):409–19.
33. Sałat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):508–27.
34. Dizdar Ö, Kılıçkap S. Global epidemiology of gastrointestinal cancers. Em: *Textbook of Gastrointestinal Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1–12.
35. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406.
36. Ministério Da S. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde - – Brasília: Ministério da Saúde, 2014 .
37. Lee, J. H., & Kim, W. Involvement of serotonergic system in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Biomedicines*. 2021; 9(8), 970.
38. Marcotti, A., Fernández-Trillo, J., González, A., Vizcaíno-Escoto, M., Ros-Arlanzón, P., Romero, L., Vela, J. M., Gomis, A., Viana, F., & de la Peña, E. TRPA1 modulation by Sigma-1 receptor prevents oxaliplatin-induced painful peripheral neuropathy. *Brain: A Journal of Neurology*. 2023; 146(2), 475–491.
39. Wang, X.-M., Lehky, T. J., Brell, J. M., & Dorsey, S. G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*. 2012; 59(1), 3–9.

40. Dos Santos, G. G. L., Oliveira, A. L. L., Santos, D. S., do Espírito Santo, R. F., Silva, D. N., Juiz, P. J. L., Soares, M. B. P., & Villarreal, C. F. Mesenchymal stem cells reduce the oxaliplatin-induced sensory neuropathy through the reestablishment of redox homeostasis in the spinal cord. *Life Sciences*. 2021;265(118755), 118755.
41. Recalde, M. D., Miguel, C. A., Noya-Riobó, M. V., González, S. L., Villar, M. J., & Coronel, M. F. Resveratrol exerts anti-oxidant and anti-inflammatory actions and prevents oxaliplatin-induced mechanical and thermal allodynia. *Brain Research*. 2020; 1748(147079), 147079.
42. Velasco, R., Alemany, M., Villagrán, M., & Argyriou, A. A. Predictive biomarkers of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(7), 669.
43. Wei, G., Gu, Z., Gu, J., Yu, J., Huang, X., Qin, F., Li, L., Ding, R., & Huo, J. Platinum accumulation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2021; 26(1), 35–42.
44. Kang, L., Tian, Y., Xu, S., & Chen, H. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. *Journal of Neurology*. 2021 268(9), 3269–3282.
45. Caponero, R., Montarroyos, E. S., & Tahamtani, S. M. M. Post-chemotherapy neuropathy. *Revista Dor*. 2016; 17.
46. Kanat, O., Ertas, H., & Caner, B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World Journal of Clinical Oncology*. 2017; 8(4), 329–335.
47. Selvy, M., Pereira, B., Kerckhove, N., Gonneau, C., Feydel, G., Pétorin, C., Vimal-Baguet, A., Melnikov, S., Kullab, S., Hebbar, M., Bouché, O., Slimano, F., Bourgeois, V., Lebrun-Ly, V., Thuillier, F., Mazard, T., Tavan, D., Benmammar, K. E., Monange, B., ... Balayssac, D. Long-term prevalence of sensory chemotherapy-induced peripheral neuropathy for 5 years after adjuvant FOLFOX chemotherapy to treat colorectal cancer: A multicenter cross-sectional study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8), 2400.
48. Marmioli, P., Riva, B., Pozzi, E., Ballarini, E., Lim, D., Chiorazzi, A., Meregalli, C., Distasi, C., Renn, C. L., Semperboni, S., Morosi, L., Ruffinatti, F. A., Zucchetti, M., Dorsey, S. G., Cavaletti, G., Genazzani, A., & Carozzi, V. A. Susceptibility of different mouse strains to oxaliplatin peripheral neurotoxicity: Phenotypic and genotypic insights. *PloS One*. 2017; 12(10), e0186250.
49. Al Moundhri, M. S., Al-Salam, S., Al Mahrouqee, A., Beegam, S., & Ali, B. H. The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies. *Journal of*

Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology. 2013; 9(1), 25–33.

50. Ding, R., Wang, Y., Zhu, J.-P., Lu, W.-G., Wei, G.-L., Gu, Z.-C., An, Z.-T., & Huo, J.-G. Danggui Sini decoction protects against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2020; 19(4), 663–671.
51. Tian, L., Fan, T., Zhou, N., Guo, H., & Zhang, W. Role of PAR2 in regulating oxaliplatin-induced neuropathic pain via TRPA1. *Translational Neuroscience*. 2015; 6(1), 111–116.
52. Kim, C., Lee, J. H., Kim, W., Li, D., Kim, Y., Lee, K., & Kim, S. K. The suppressive effects of Cinnamomi Cortex and its phytocompound coumarin on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2016; 21(9), 1253.
53. Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., & Vécsei, L. . Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behavioural Neurology*. 2019; 8685954.
54. Mezzanotte, J. N., Grimm, M., Shinde, N. V., Nolan, T., Worthen-Chaudhari, L., Williams, N. O., & Lustberg, M. B. Updates in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Treatment Options in Oncology*. 2022; 23(1), 29–42.
55. Ibrahim, E. Y., & Ehrlich, B. E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020; 145(102831), 102831.
56. MORSCHBACHER, P. D.; et al. Acidente aracnídeo em um cão: relato de caso. *Vet. em Foco*. 2012; 9(2):184-188.
57. Rigo, F. K., Trevisan, G., De Prá, S. D.-T., Cordeiro, M. N., Borges, M. H., Silva, J. F., Santa Cecilia, F. V., de Souza, A. H., de Oliveira Adamante, G., Milioli, A. M., de Castro Junior, C. J., Ferreira, J., & Gomez, M. V. The spider toxin Ph α 1 β recombinant possesses strong analgesic activity. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*. 2017; 133, 145–152.
58. Vieira, L. B., Kushmerick, C., Hildebrand, M. E., Garcia, E., Stea, A., Cordeiro, M. N., Richardson, M., Gomez, M. V., & Snutch, T. P. Inhibition of high voltage-activated calcium channels by spider toxin PnTx3-6. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005; 314(3).
59. Dallegrave, E., Taschetto, E., Bainy Leal, M., Techera Antunes, F. T., Gomez, M. V., & Hubner de Souza, A. Acute toxicity of the recombinant and native Ph α 1 β toxin: New analgesic from Phoneutria nigriventer spider venom. *Toxins*. 2018; 10(12).

60. Hasan, Md. M., Starobova, H., Mueller, A., Vetter, I., & Lewis, R. J. Subcutaneous ω -Conotoxins Alleviate Mechanical Pain in Rodent Models of Acute Peripheral Neuropathy. *Marine Drugs*. 2021; 19(2), 106.
61. Souza, A. H., Ferreira, J., Cordeiro, M. do N., Vieira, L. B., De Castro, C. J., Trevisan, G., Reis, H., Souza, I. A., Richardson, M., Prado, M. A. M., Prado, V. F., & Gomez, M. V. Analgesic effect in rodents of native and recombinant Ph α 1 β toxin, a high-voltage-activated calcium channel blocker isolated from armed spider venom. *Pain*. 2008; 140(1), 115–126.
62. de Souza, A. H., Lima, M. C., Drewes, C. C., da Silva, J. F., Torres, K. C. L., Pereira, E. M. R., de Castro Junior, C. J., Vieira, L. B., Cordeiro, M. N., Richardson, M., Gomez, R. S., Romano-Silva, M. A., Ferreira, J., & Gomez, M. V. Antiallodynic effect and side effects of Ph α 1 β , a neurotoxin from the spider *Phoneutria nigriventer*: comparison with ω -conotoxin MVIIA and morphine. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*. 2011; 58(8), 626–633.
63. Antunes, F. T. T., Angelo, S. G., Dallegrave, E., Picada, J. N., Marroni, N. P., Schemitt, E., Ferraz, A. G., Gomez, M. V., & de Souza, A. H. Recombinant peptide derived from the venom the *Phoneutria nigriventer* spider relieves nociception by nerve deafferentation. *Neuropeptides*. 2020; 79(101980), 101980.
64. Caminski, E. S., de Freitas, L. M., Dallegrave, E., Junior, C. A. da S., Gomez, M. V., Pereira, E. M. R., Antunes, F. T. T., & de Souza, A. H. Analgesic effects of the CTK 01512-2 toxin in different models of orofacial pain in rats. *Pharmacological Reports: PR*. 2020; 72(3), 600–611.
65. COELHO, M. P. R. C. Efeito neuroprotetor da toxina ph α 1 β recombinante no trauma medular agudo em ratos. 2016. Dissertação (Mestrado). Pós Graduação em Ciência Animal. Universidade Federal de Minas Gerais. 76p.
66. Rosa, F., Trevisan, G., Rigo, F. K., Tonello, R., Andrade, E. L., do Nascimento Cordeiro, M., Calixto, J. B., Gomez, M. V., & Ferreira, J. Ph α 1 β , a peptide from the venom of the spider *Phoneutria nigriventer* shows antinociceptive effects after continuous infusion in a neuropathic pain model in rats. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 119(1), 196–202.
67. da Silva Junior, C. A., de Castro Junior, C. J., Pereira, E. M. R., Binda, N. S., da Silva, J. F., do Nascimento Cordeiro, M., Diniz, D. M., Cecilia, F. S., Ferreira, J., & Gomez, M. V. The inhibitory effect of Ph α 1 β toxin on diabetic neuropathic pain involves the CXCR4 chemokine receptor. *Pharmacological Reports: PR*. 2020; 72(1), 47–54.
68. Tonello, R., Trevisan, G., Luckemeyer, D., Castro-Junior, C. J., Gomez, M. V., & Ferreira, J. Ph α 1 β , a dual blocker of TRPA1 and Cav2.2, as an

adjuvant drug in opioid therapy for postoperative pain. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*. 2020; 188, 80–88.

69. Tonello, R., Rigo, F., Gewehr, C., Trevisan, G., Pereira, E. M. R., Gomez, M. V., & Ferreira, J. Action of Ph α 1 β , a peptide from the venom of the spider *Phoneutria nigriventer*, on the analgesic and adverse effects caused by morphine in mice. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. 2014; 15(6), 619–631.
70. Rigo, F. K., Trevisan, G., Rosa, F., Dalmolin, G. D., Otuki, M. F., Cueto, A. P., de Castro Junior, C. J., Romano-Silva, M. A., Cordeiro, M. do N., Richardson, M., Ferreira, J., & Gomez, M. V. Spider peptide Ph α 1 β induces analgesic effect in a model of cancer pain. *Cancer Science*. 2013; 104(9), 1226–1230.
71. Ferreira, L. A., Aoki, C. T., Santos, D. C., Rezende, M. J., Mendes, M. P., Moura, R. A., Delgado, M. A., Ferreira, J., Gomez, M. V., & Castro Junior, C. J. Antinociceptive synergism upon the joint use of methadone and Ph α 1 β in a model of cancer-related pain in C57BL/6J mice. *Life Sciences*. 2021; 278(119582), 119582.
72. Rigo, F. K., Rossato, M. F., Borges, V., da Silva, J. F., Pereira, E. M. R., de Ávila, R. A. M., Trevisan, G., Dos Santos, D. C., Diniz, D. M., Silva, M. A. R., de Castro, C. J., Cunha, T. M., Ferreira, J., & Gomez, M. V. Analgesic and side effects of intravenous recombinant Ph α 1 β . *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2020; 26, e20190070.
73. Mendes, M. P. G, Carvalho Dos Santos, D., Rezende, M. J. S., Assis Ferreira, L. C., Rigo, F. K., José de Castro Junior, C., & Gomez, M. V. Effects of intravenous administration of recombinant Ph α 1 β toxin in a mouse model of fibromyalgia. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*. 2021; 195, 104–110.
74. Silva, R. B. M., Greggio, S., Venturin, G. T., da Costa, J. C., Gomez, M. V., & Campos, M. M. Beneficial effects of the calcium channel blocker CTK 01512-2 in a mouse model of multiple sclerosis. *Molecular Neurobiology*. 2018; 55(12), 9307–9327.
75. Antunes, F. T. T., de Souza, A. H., Caminski, E. S., Greggio, S., Venturin, G. T., da Costa, J. C., Taffarel, M., Rebelo, I. N., Gomez, M. V., Correa, D. S., Vilanova, F. N., Regner, A. P., & Dallegrave, E. Neuroprotective effects of the CTK 01512-2 toxin against neurotoxicity induced by 3-nitropropionic acid in rats. *Neurotoxicology*. 2021; 87, 30–42.
76. Tonello, R., Fusi, C., Materazzi, S., Marone, I. M., De Logu, F., Benemei, S., Gonçalves, M. C., Coppi, E., Castro-Junior, C. J., Gomez, M. V., Geppetti, P., Ferreira, J., & Nassini, R. The peptide Ph α 1 β , from spider venom, acts as a TRPA1 channel antagonist with antinociceptive effects

in mice: Phx1 β acts as a TRPA1 channel antagonist. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174(1), 57–69.

77. Palhares, M. R., Silva, J. F., Rezende, M. J. S., Santos, D. C., Silva-Junior, C. A., Borges, M. H., Ferreira, J., Gomez, M. V., & Castro-Junior, C. J. Synergistic antinociceptive effect of a calcium channel blocker and a TRPV1 blocker in an acute pain model in mice. *Life Sciences*. 2017; 182, 122–128.
78. Silva, R. B. M., Sperotto, N. D. M., Andrade, E. L., Pereira, T. C. B., Leite, C. E., de Souza, A. H., Bogo, M. R., Morrone, F. B., Gomez, M. V., & Campos, M. M. Spinal blockage of P/Q- or N-type voltage-gated calcium channels modulates functional and symptomatic changes related to haemorrhagic cystitis in mice: Calcium channel inhibition prevents bladder damage. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172(3), 924–939.
79. Riva, B., Dionisi, M., Potenzieri, A., Chiorazzi, A., Cordero-Sanchez, C., Rigolio, R., Carozzi, V. A., Lim, D., Cavaletti, G., Marmiroli, P., Distasi, C., & Genazzani, A. A. Oxaliplatin induces pH acidification in dorsal root ganglia neurons. *Scientific Reports*. 2018; 8(1), 15084.
80. Zhang, H., & Chen, H. TRPA1 involved in miR-141-5p-alleviated neuropathic pain induced by oxaliplatin. *Neuroreport*. 2021; 32(3), 284–290.
81. Chen, C.-Y., Lin, C.-N., Chern, R.-S., Tsai, Y.-C., Chang, Y.-H., & Chien, C.-H. (2014). Neuronal activity stimulated by liquid substrates injection at Zusanli (ST36) acupoint: The possible mechanism of aquapuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2014; 627342.
82. PERRUPATO, T. F.; QUIRINO, A. C. T. Acupuntura como terapia complementar no tratamento de displasia coxofemoral em cães – relato de caso. *Rev. Ciênc. Vet. Saúde Públ*, v.1, n.2, p.141-145, 2014.
83. Taffarel, M. O., & Freitas, P. M. C. Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. *Ciencia Rural*. 2009; 39(9), 2665–2672.
84. Fellous, J. M., & Linster, C. Computational models of neuromodulation. *Neural Computation*. 1998; 10(4), 771–805.
85. PEREIRA, D. A. Métodos de Estimulação dos Pontos de Acupuntura. *Revista da Anclivepa*. São Paulo, n.68, p. 6-7, 2009.
86. Pires, I. M. G.; Siqueira, R. C.; Santos, C. B. A. Técnicas de Acupuntura, no Controle da Dor em Cães com Displasia Coxofemoral: Revisão de Literatura. *Unimar Ciências*. São Paulo, n. 23, p. 1-2, 2014
87. Nabeta, T., & Kawakita, K. Relief of chronic neck and shoulder pain by manual acupuncture to tender points--a sham-controlled randomized trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2002; 10(4), 217–222.

88. Taffarel, M. O., & Freitas, P. M. C. Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. *Ciência Rural*. 2009; 39(9), 2665–2672.
89. Santos, L. M. M.; Marteleto, M. Acupuntura no tratamento da dor. In: MANICA, J. Anestesiologia. Princípios e técnicas. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, p. 1307-1309.
90. Luna, S. P. L., Angeli, A. L., Ferreira, C. L., Lettry, V., & Scognamillo-Szabó, M. Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2008; 5(3), 267–272.
91. Cheon, S., Zhang, X., Lee, I.-S., Cho, S.-H., Chae, Y., & Lee, H. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2014; 2014, 804746.
92. Park, J., Lee, H., Shin, B.-C., Lee, M. S., Kim, B., & Kim, J.-I. Pharmacopuncture in Korea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2016; 4683121.
93. Hwang, J. H., Ku, J., & Jeong, J.-H. Pharmacopuncture for the management of musculoskeletal diseases: A protocol for systematic review. *Medicine*. 2020; 99(6), e19082.
94. Lee, J. Y., Park, K. S., Kim, S., Seo, J. Y., Cho, H.-W., Nam, D., Park, Y., Kim, E.-J., Lee, Y. J., & Ha, I.-H. The effectiveness of pharmacopuncture in patients with lumbar spinal stenosis: A protocol for a multi-centered, pragmatic, randomized, controlled, parallel group study. *Journal of Pain Research*. 2022; 15, 2989–2996.
95. Zou R., Xu Y., & Zhang H.-X. Evaluation on analgesic effect of electroacupuncture combined with acupoint-injection in treating lumbar intervertebral disc herniation. *Zhongguo gu shang [China journal of orthopaedics and traumatology]*. 2009; 22(10), 759–761.
96. Shen L.-P., Guan J., & Ding K.-Y. Clinical observation on electroacupuncture combined with acupoint injection for treatment of early postoperative inflammatory intestinal obstruction. *Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]*. 2010; 30(1), 27–30.
97. Xing S.-T., Wang D., Wen X.-H., Wu Z.-Q., Sun Q., Zhang D.-W., Cheng Y., Yan D., & Yu F. Clinical research of electroacupuncture combined with acupoint-injection of botulinum toxin A in treating the muscle spasticity by spinal cord injury. *Zhongguo gu shang [China journal of orthopaedics and traumatology]*. 2010; 23(5), 350–353.

98. Zhang Y.-B., & Yan C.-Y. Clinical observation on acupoint injection therapy for chronic gastritis of gastric blood stasis type. *Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]*. 2010; 30(10), 810–812.
99. Chen, C. J., & Yu, H. S. Acupuncture treatment of urticaria. *Archives of Dermatology*. 1998; 134(11), 1397–1399.
100. Hu Y., Zhang W., & Chen L. The effect of Vit. B12 injection into acupoints in the treatment of verruca plana. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi [Chinese journal of stomatology]*. 1998; 33(2), 122–123.
101. Wang Q., Xiong J.-X., & Pan W.-Y. Observation on treatment of chronic pelvic inflammatory with point injection combined with ultra-laser radiation. *Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]*. 2006; 26(9), 614–616.
102. Yoon, S.-Y., Roh, D.-H., Kwon, Y.-B., Kim, H.-W., Seo, H.-S., Han, H.-J., Lee, H.-J., Beitz, A. J., & Lee, J.-H. Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) potentiates the analgesic effect of intrathecal clonidine in the rodent formalin test and in a neuropathic pain model. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. 2009; 10(3), 253–263.
103. Yim, Y.-K., Lee, H., Hong, K.-E., Kim, Y.-I., Lee, B.-R., Son, C.-G., & Kim, J.-E. Electro-acupuncture at acupoint ST36 reduces inflammation and regulates immune activity in Collagen-Induced Arthritic Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2007; 4(1), 51–57.
104. Maciocia, G. Os fundamentos da medicina chinesa: um texto abrangente para acupunturistas e fitoterapeutas. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2007.
105. Kim, K. W., Kim, H. W., Li, J., & Kwon, Y. B. Effect of bee venom acupuncture on methamphetamine-induced hyperactivity, hyperthermia and Fos expression in mice. *Brain Research Bulletin*. 2011; 84(1), 61–68.
106. Goldman, N., Chen, M., Fujita, T., Xu, Q., Peng, W., Liu, W., Jensen, T. K., Pei, Y., Wang, F., Han, X., Chen, J.-F., Schnermann, J., Takano, T., Bekar, L., Tieu, K., & Nedergaard, M. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neuroscience*. 2010; 13(7), 883–888.

3. OBJETIVOS

GERAL:

Analisar a eficácia analgésica da neurotoxina recombinante CTK 01512-2, administrada por via subcutânea e no acuponto E36, em comparação com o tratamento padrão-ouro (duloxetina) em um modelo de dor neuropática induzido por oxaliplatina em ratos Wistar.

ESPECÍFICOS:

- Avaliar o efeito da administração do peptídeo recombinante CTK 01512-2 por via subcutânea ou por farmacopuntura [acuponto E36], em comparação ao tratamento padrão-ouro Duloxetina para as seguintes finalidades:
 - a) alodínia mecânica, medida pelo teste de filamentos de Von Frey;
 - b) alodínia térmica, medida pelo teste da acetona;
 - c) quantificar os níveis de neurotransmissores (GABA, dopamina, acetilcolina) em amostras de tecidos cerebrais (córtex, estriado, hipocampo, mesencéfalo, amígdala, hipotálamo).

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Dados não disponibilizados.

5. RESULTADOS PRELIMINARES

Dados não disponibilizados.

6. DISCUSSÃO

Dados não disponibilizados.

7. CONCLUSÃO

O peptídeo recombinante CTK 01512-2 derivado da aranha *Phoneutria nigriventer* mostrou eficácia equianalgésica em relação à duloxetina no modelo de dor neuropática aguda induzido pela oxaliplatina, quando aplicado pelas vias subcutânea e no acuponto E36.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nova via de administração subcutânea traz vantagens na condução de estudos crônicos de eficácia e segurança os quais um fármaco deve ser submetido visando futuros estudos clínicos.

O estudo da técnica de farmacopuntura viabilizou a administração de uma dose mínima efetiva da toxina CTK 01512-2 no acuponto E36 para o controle da dor neuropática induzida por oxaliplatina. Representando uma nova estratégia para o controle da dor.

Como perspectivas futuras, no estudo da administração pela via subcutânea pretendemos analisar o perfil inflamatório (TNF, IL 1, IL 6, IL10) e desbalanço oxidativo no plasma. Em relação ao estudo da técnica de farmacopuntura visamos a possibilidade de analisar o perfil inflamatório no plasma e medula espinhal (TNF, IL 1, IL 6, IL10), desbalanço oxidativo e quantificação dos neurotransmissores (GABA, dopamina, acetilcolina e glutamato) na medula espinhal e regiões encefálicas (córtex, estriado, hipocampo, mesencéfalo, amígdala, hipotálamo). A fim de esclarecer os mecanismos envolvidos na resposta analgésica apresentada pela toxina CTK 01512-2 no modelo de dor neuropática aguda induzida pela oxaliplatina.

Assim, esta nova via de administração da toxina se mostrou eficaz frente ao modelo de NPOXA, sendo uma via menos invasiva, com menos riscos de contaminação e reproduzível na clínica.

9. REFERÊNCIAS

Não disponibilizadas

10.ANEXOS

Anexo 1: Constante Teste de von Frey

Values for k , based on response pattern (modified from Dixon, 1980)

Pattern	Value for k	Pattern	Value for k	Pattern	Value for k	Pattern	Value for k
OX	-0.5	OOOXOOOO	-0.547	XO	0.5	XXXXXXX	0.547
OOX	-0.388	OOOXOOOO	-0.547	XOX	0.388	XXXXXXX	0.547
OOOX	-0.378	OXOOOX	-1.25	XXXXO	0.378	XOXXXO	1.25
OOOOX	-0.377	OOXOOOX	-1.247	XXXXO	0.377	XOXXXO	1.247
OXO	0.842	OOOXOOOX	-1.246	XOX	-0.842	XXXXXXX	1.246
OOXO	0.89	OOOXOOOX	-1.246	XOX	-0.89	XXXXXXX	1.246
OOOXO	0.894	OXOOOX	0.372	XXXXO	-0.894	XOXXXO	-0.372
OOOXO	0.894	OXOOOX	0.38	XXXXO	-0.894	XOXXXO	-0.38
OOOX	-0.178	OOOXOOOX	0.381	XOO	0.178	XXXXXXX	-0.381
OOXX	0	OOOXOOOX	0.381	XOO	0	XXXXXXX	-0.381
OOXX	0.026	OXOOOX	-0.169	XXXXO	-0.026	XOXXXO	0.169
OOXX	0.028	OXOOOX	-0.144	XXXXO	-0.028	XOXXXO	0.144
OXOO	0.299	OOOXOOOX	-0.142	XOX	-0.299	XXXXXXX	0.142
OOXOO	0.314	OOOXOOOX	-0.142	XOX	-0.314	XXXXXXX	0.142
OOXOO	0.315	OXOXOO	0.022	XXXXO	-0.315	XOXXXO	-0.022
OOOXOO	0.315	OXOXOO	0.039	XXXXO	-0.315	XOXXXO	-0.039
OXOX	-0.5	OOOXOOOX	0.04	XOX	0.5	XXXXXXX	-0.04
OXOX	-0.439	OOOXOOOX	0.04	XOX	0.439	XXXXXXX	-0.04
OOOXOX	-0.432	OXOXOX	-0.5	XXXXO	0.432	XOXXXO	0.5
OOOXOX	-0.432	OXOXOX	-0.458	XXXXO	0.432	XOXXXO	0.458
OXO	1	OOOXOOOX	-0.453	XOX	-1	XXXXXXX	0.453
OOXO	1.122	OOOXOOOX	-0.453	XOX	-1.122	XXXXXXX	0.453
OOXO	1.139	OXOXOX	1.169	XXXXO	-1.139	XOXXXO	-1.169
OOOXO	1.14	OXOXOX	1.237	XXXXO	-1.14	XOXXXO	-1.237
OXOX	0.194	OOOXOOOX	1.247	XOX	-0.194	XXXXXXX	-1.247
OXOX	0.449	OOOXOOOX	1.248	XOX	-0.449	XXXXXXX	-1.248
OOOXOX	0.5	OXOXOX	0.611	XXXXO	-0.5	XOXXXO	-0.611
OOOXOX	0.506	OXOXOX	0.732	XXXXO	-0.506	XOXXXO	-0.732
OXOO	-0.157	OOOXOOOX	0.756	XOX	0.157	XXXXXXX	-0.756
OXOO	-0.154	OOOXOOOX	0.758	XOX	0.154	XXXXXXX	-0.758
OOOXOO	-0.154	OXOXOO	-0.296	XXXXO	0.154	XOXXXO	0.296
OOOXOO	-0.154	OXOXOO	-0.266	XXXXO	0.154	XOXXXO	0.266
OXOX	-0.878	OOOXOOOX	-0.263	XOX	0.878	XXXXXXX	0.263
OXOX	-0.861	OOOXOOOX	-0.263	XOX	0.861	XXXXXXX	0.263
OOOXOX	-0.86	OXOXOX	-0.831	XXXXO	0.86	XOXXXO	0.831
OOOXOX	-0.86	OXOXOX	-0.763	XXXXO	0.86	XOXXXO	0.763
OXOX	0.701	OOOXOOOX	-0.753	XOX	-0.701	XXXXXXX	0.753
OOXO	0.737	OOOXOOOX	-0.752	XOX	-0.737	XXXXXXX	0.752
OOXO	0.741	OXOXOX	0.831	XXXXO	-0.741	XOXXXO	-0.831
OOOXO	0.741	OXOXOX	0.935	XXXXO	-0.741	XOXXXO	-0.935
OXOX	0.084	OOOXOOOX	0.952	XOX	-0.084	XXXXXXX	-0.952
OXOX	0.169	OOOXOOOX	0.954	XOX	-0.169	XXXXXXX	-0.954
OOOXOX	0.181	OXOXOX	0.296	XXXXO	-0.181	XOXXXO	-0.296
OOOXOX	0.182	OXOXOX	0.463	XXXXO	-0.182	XOXXXO	-0.463
OXOX	0.305	OOOXOOOX	0.5	XOX	-0.305	XXXXXXX	-0.5
OXOX	0.372	OOOXOOOX	0.504	XXXXO	-0.372	XXXXXXX	-0.504
OOOXO	0.38	OXOXOX	0.5	XXXXO	-0.38	XOXXXO	-0.5
OOOXO	0.381	OXOXOX	0.648	XXXXO	-0.381	XOXXXO	-0.648
OXOX	-0.305	OOOXOOOX	0.678	XOX	0.305	XXXXXXX	-0.678
OXOX	-0.169	OOOXOOOX	0.681	XXXXO	0.169	XXXXXXX	-0.681
OOOXOX	-0.144	OXOXOX	-0.043	XXXXO	0.144	XOXXXO	0.043
OOOXOX	-0.142	OXOXOX	0.187	XXXXO	0.142	XOXXXO	-0.187
OXOX	1.288	OOOXOOOX	0.244	XOX	-1.288	XXXXXXX	-0.244
OXOX	1.5	OOOXOOOX	0.252	XOX	-1.5	XXXXXXX	-0.252
OOOXO	1.544	OXOXOX	1.603	XXXXO	-1.544	XOXXXO	-1.603
OOOXO	1.549	OXOXOX	1.917	XXXXO	-1.549	XOXXXO	-1.917
OXOX	0.555	OOOXOOOX	2	XOX	-0.555	XXXXXXX	-2
OXOX	0.897	OOOXOOOX	2.014	XXXXO	-0.897	XXXXXXX	-2.014
OOOXOX	0.985	OXOXOX	0.893	XXXXO	-0.985	XOXXXO	-0.983
OOOXOX	1	OXOXOX	1.329	XXXXO	-1	XOXXXO	-1.329
OXOX	-0.547	OOOXOX	1.465	XOX	0.547	XXXXXXX	-1.465
OXOX	-0.547	OOOXOX	1.496	XOX	0.547	XXXXXXX	-1.496

Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA

CARTA DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética no Uso de Animais analisou o projeto:

Número: **146/2022**

Título: **Avaliação da atividade antinociceptiva de CTK 01512-2 por via subcutânea e no acuponto E36 em modelo de dor neuropática induzido por oxaliplatina**

Coordenador: **Eliane Dallegrave**

Vigência: **15/03/2022 a 28/02/2024**

Pesquisadores:

Equipe UFCSPA:

- Fernanda Cristina De Britto
- Eliane Dallegrave

Equipe Externa:

- Charles Francisco Ferreira - UFRGS

A Comissão de Ética no Uso de Animais aprovou o mesmo em reunião.

Parecer:

Animal	Espécie	Linhagem	Origem	Idade	Peso aprox.	Quantidade		
						M	F	Subtotal
Rato	Rattus norvegicus	Wistar	biotério ufcspa	60 dia(s)	250 gramas	200	0	200
						Total		200

Porto Alegre, 18 de julho de 2022

FERNANDA BASTOS DE MELLO
Coordenadora Da Comissão De Ética No Uso De Animais



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Bastos De Mello** em
18/07/2022, às 17:46:37, conforme horário oficial de Brasília. A autenticidade
deste documento pode ser conferida em:
validadorqr/?code=tFvPlsWchcb6zzEjM9sV+Q==.
