

AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA DE PROLES EXPOSTAS À MORFINA NO PERÍODO GESTACIONAL E LACTAÇÃO

Mayara Arouck Barros¹; Paula Cardoso Ribera¹; Nair Correia de Freitas Castro²; Izabelle Camões de Souza³; Cristiane do Socorro Ferraz Maia⁴

¹Acadêmica de Farmácia; ²Mestranda de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas;

³Mestre em Ciências Farmacêuticas; ⁴ Doutora em Ciências da Saúde

mayaraarouckb@gmail.com

Universidade Federal do Pará (UFPA)

Introdução: A morfina foi descoberta em 1805 pelo alemão Fredrich Sertuner e desde a antiguidade o uso de opióides para combater as dores são utilizados na medicina, sendo esta um protótipo da classe dos opióides naturais, amplamente utilizada desde 1850 como analgésico potente na prática clínica, é considerada a primeira escolha para o tratamento da dor severa. Os usuários abusivos de morfina procuram na droga os efeitos característicos da depressão cerebral, como estado de torpor, imensa calma e fuga da realidade. Como muitas drogas de abuso, a morfina pode atravessar a barreira hematoencefálica e placentária e também é eliminada através do leite materno. Os opiáceos parecem se acumular no tecido nervoso, presumivelmente devido a um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e pode afetar o desenvolvimento do sistema nervoso central e causar uma série de atrasos na ontogenia.

Objetivos: Avaliar as respostas nociceptivas de roedores adultos após exposição crônica à morfina durante o período intrauterino e lactação em ensaios motores do Campo Aberto e nociceptivos de Placa quente e Formalina. **Métodos:** Camundongos *Swiss*, fêmeas nulíparas (n=5) e machos (n=2) provenientes do Biotério da Universidade Federal do Pará (UFPA) e Instituto Evandro Chagas (IEC), foram mantidos em caixas plásticas, sob condições padronizadas de temperatura, exaustão, ciclo de luz claro/escuro de 12 horas, água e comida *ad libitum*. O projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Animais da UFPA (CEPAE-UFPA) sob nº BIO049-12, obedecendo-se aos critérios, de acordo com as normas estabelecidas por Guias de Cuidado e Uso de Animais Laboratoriais. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Farmacologia da inflamação e do comportamento (LAFICO) da Faculdade de Farmácia. Machos e fêmeas foram colocados em casais para copular no período da manhã, em caixas isoladas, sem serralagem, protegidas internamente por uma grade, para proteger os animais do contato das fezes/urina e facilitar a localização dos tampões vaginais liberados pelas fêmeas após a cópula, sendo que a presença do tampão vaginal indica possível prenhez. As fêmeas prenhas foram isoladas em caixas devidamente identificadas com a possível data de nascimento da prole. No primeiro dia de prenhez (GD1), as fêmeas receberam uma vez ao dia, por via subcutânea, sulfato de morfina (10mg/kg/dia) sendo o tratamento continuado até o último dia da amamentação (PD21). Os animais controle receberam solução salina (0,9%) também por via subcutânea. As proles foram mantidas junto às mães até o 21º dia pós-natal (PD21), sendo realizados os desmames e sexagem. Os grupos experimentais foram Macho Morfina, Fêmea Morfina, Macho Controle e Fêmea Controle. Após este período, os animais foram mantidos em gaiolas plásticas, 5 animais por grupo, com forração de serralagem, até completarem 2 meses e meio, idade na qual foram conduzidos os ensaios comportamentais e farmacológicos. Todos os dados dos testes foram avaliados pela ANOVA de duas vias com comparações múltiplas *post hoc* utilizando o teste de Bonferroni. O *software* utilizado foi o GraphPad Prisma 5.0 e a probabilidade aceita como indicativa da existência de diferença significantes foi de $p < 0,05$.

Resultados/Discussão: No teste da atividade locomotora foi observado que o grupo

controle e grupo morfina não apresentaram alterações em relação a deambulação total. O grupo fêmea morfina apresentou maior número de quadrantes totais cruzados que o grupo morfina macho sendo que não foi observado prejuízo motor o que permitiu a realização dos demais testes nociceptivos. No teste da placa quente o prévio tratamento das mães com morfina induziu à diferenças na nocicepção do grupo morfina entre machos e fêmeas, no qual os machos apresentaram menor tempo de latência demonstrando maior sensibilidade à dor enquanto que as fêmeas apresentaram maior tempo de latência demonstrando menor sensibilidade no tempo de 120 minutos. Nesse sentido os resultados obtidos sugerem que ocorreram alterações do limiar térmico de nocicepção ou vias de condução da dor nas proles quando as mães foram tratadas com morfina no período gestacional e lactação. O teste da formalina é composto de 2 fases: na primeira fase os animais apresentaram respostas semelhantes quando comparadas entre si em relação ao grupo tratado e entre os sexos, entretanto, na segunda fase ocorreram diferenças entre os animais do grupo controle e morfina onde foi observado que o grupo morfina apresentou diferença significativa em relação aos seus respectivos controles. Quando comparado o gênero, o macho apresentou menor tempo de lambida da pata injetada e a fêmea maior tempo de lambida quando comparados aos seus controles. O que é um perfil diferente da natureza deles, a fêmea é mais sensível à dor provavelmente devido ao hormônio androgênico. **Conclusão:** Neste trabalho foi demonstrado que a exposição contínua de morfina em dose de 10mg/Kg de peso durante o período de gravidez e lactação altera comportamentos de dor produzidos por formalina intraplantar apenas na fase II e no último tempo do teste da placa quente. Nesse sentido, são necessárias maiores investigações para desvendar as possíveis alterações na via opióide em proles descendentes de mães com comportamento de adição à derivados morfínicos.

Palavras-chave: morfina, inflamação, nocicepção

Referências:

BROUSSARD CS, et al. **Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects.** *AmJ Obstet Gynecol.* 2011 Feb 21 [Epub ahead of print].

CHOOA RE, HUESTIS MA, SCHOEDER JR, SHIN AS, JONES HE. **Neonatal abstinence syndrome in the methadone – exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure.** *Drug and Alcohol dependence* 2004; 75: 253-260.

H. O. COLLIER, L. C. DINNEEN, C. A. JOHNSON, AND C. SCHNEIDER. **The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse.** *British Journal of Pharmacology*, vol. 32, no. 2, pp. 295–310, 1968.

HUNSKAAR S, FASMER OB, HOLE K. **The formalin teste in mice – dissociation between in inflammatory and noninflammatory pain.** *Pain* 30: 103-114, 1987.

KLAUSZ, B., PINTER, O., SOBOR, M., GYARMATI, Z., FURST, Z., TIMAR, J. & ZELENA, D. **Changes in adaptability following perinatal morphine exposure in juvenile and adult rats.** *Eur J Pharmacol* 654, 166–172, 2011.