**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO FARMACÊUTICA**

**NOME DO DOUTORANDO**

|  |
| --- |
| **Título** |

**Macapá**

**ANO**

**NOME DO DOUTORANDO**

|  |
| --- |
| **Título** |

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica da Universidade Federal do Amapá para obtenção do Título Doutor em Inovação Farmacêutica.

Orientador:

Co-orientador:

**Macapá**

**ANO**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA**

**BIBLIOTECA CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DOO AMAPÁ**

**UNIFAP**

**(anexar no verso na folha II)**

**Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica**

**da Universidade Federal do Amapá**

**BANCA EXAMINADORA**

**Aluno(a):**

**Orientador(a):**

**Co-Orientador(a):**

**Nome 1 / Presidente**

Professor Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

**Nome 1 / Membro Titular**

Professor Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

**Nome 1 / Membro Titular**

Professor Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

**Nome 1 / Membro Titular**

Professor Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

**Nome 1 / Membro Titular**

Professor Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

|  |
| --- |
|  |
| **Data:** |
|  |

***Dedico este trabalho...***

**AGRADECIMENTOS**

**SUMÁRIO**

# LISTA DE TABELAS, FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

# SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

# RESUMO

**MODELO**

**Orientação geral:** o corpo do resumo (Introdução até Conclusão) deverá ter de 250 a 300 palavras, em fonte Arial 12, espaçamento 1. Observar que há diferenças de tamanho de fonte/negrito, desde o título até Agradecimentos.

**Estudo de uma fração do veneno da serpente *Crotalus durissus collilineatus* crotamina-negativo: avaliação das atividades analgésica, anti-inflamatória e citotóxica.**

**Oliveira S.A.1,2;** Magalhães M. R.2**;** Oliveira L. P.3; **Cunha L.C.**1

1Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas (NEPET), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. 2Centro de Estudos e Pesquisas Biológicas (CEPB), Departamento de Biologia Universidade Pontifícia Católica de Goiás.3Laboratório de Toxinologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasilia.

**RESUMO**

**Introdução:** A peçonha bruta da serpente*Crotalus durissa collilineatus* promove sinais e sintomas neurológicos em seus acidentes, as vítimas relatam analgesia no local da picada, sem a destruição tecidual. Esta é considerada inadequada para o uso terapêutico, havendo incentivo ao fracionamento. Em estudos recentes a peçonha bruta foi fracionada em HPLC-PDA preparativo e os resultados deste trabalho indicaram que a peçonha e fração Fr5 da serpente *Crotalus durissus collilineatus,* do tipo crotamina-negativo, podem apresentar atividade analgésica por suprimir a nocicepção induzida por ácido acético. **OBJETIVO:** Assim, o objetivo foi de estudar o mecanismo de ação da fração Fr5 da peçonha da serpente *Crotalus durissus collilineatus* crotamina-negativa. **Metodologia:** Foram avaliadas as atividades antinociceptiva pelo teste de contorção por ácido acético (0,6%) em camundongos; avaliação da toxicidade aguda feita pelo método *up and down*; identificação da massa molecular da fração FR5 realizada em espectrômetro de massa MALDI-TOF operando no modo linear positivo, utilizando calibração externa e teste de fosfolipase. **Resultados e discussões:** A fração Fr5 (40 µg/i.p) foi capaz de reduzir em 47% no número de contorções (i.p.) e 87% (p.o.), em relação ao controle. A avaliação da toxicidade aguda não apresentou morbidade e nem letalidade no teste de toxicidade aguda (dose de 1000 µg/kg, p.o.). A fração estudada apresentou um componente de 25679 Da e não demonstrou atividade fosfolipasica. **Conclusões:** A fração Fr5, do tipo crotamina-negativo, pode apresentar atividade analgésica por suprimir a nocicepção induzida por ácido acético, sugerindo estar relacionado a efeitos em sítios periféricos espinhais e apresenta reduzidos valores de toxicidade aguda em camundongos. Não possui atividade fosfolipasica e apresenta componente de 25679 Da.

**Palavras-Chave**: *Crotalus durissus collilineatus*; analgesia; toxicidade.

**Agradecimentos:** NEPET, CEPB, CNPq e FAPEG.

# ABSTRACT

**MODELO**

**STUDY OF CROTAMINE-NEGATIVE FRACTION OF THE SNAKE´S VENOM OF *Crotalus durissus collilineatus*: EVALUATION OF ANALGESIC, ANTI-INFLAMMATORY AND CYTOTOXIC ACTIVITIES**

**Oliveira S.A.1,2; Magalhães M. R.2;Oliveira L. P.3; Cunha L.C.1**

1Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas (NEPET), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. 2Centro de Estudos e Pesquisas Biológicas (CEPB), Departamento de Biologia Pontifícia Universidade Católica de Goiás. 3Laboratório de Toxinologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília.

**Introduction**: The crude venom of *Crotalus durissus collilineatus* snake promotes neurological signs and symptoms in their accidents, and victims report analgesia at the site of the sting, without tissue destruction. It comprises crotoxina, gyroxin, convulxin and crotamine. The crotamine is a basic myotoxin which is expressed in different populations of non-uniformly rattlesnakes. The crude venom is unsuitable for therapeutic use, so the fractionation is encouraged. In a recent study, the crude venom was fractionated on preparative HPLC-PDA and the results indicated that a fraction (Fr5) of *C. d. collilineatus*, the crotamine-negative type, may have analgesic activity by suppressing the nociception induced by acetic acid. **Objectives:** Thus, the objective was to study the mechanism of action of the Fr5, crotamine-negative, of the venom of the snake *C. d collilineatus*. **Methodology:** Was evaluated the antinociceptive effect by acetic acid test (0.6%), in mice; acute toxicity, by up and down method; Identifying the molecular weight of the fraction, Fr5 in the spectrometer MALDI-TOF operating in the positive linear mode using external calibration and phospholipase test. **Results and discussion:** The Fr5 (40 mg / i.p.) was able to reduce by 47% the number of contortions (i.p.) and 87% (p.o.), compared to control. The assessment of acute toxicity showed no morbidity and no mortality (dose of 1000 µg / kg, po). The study showed a fraction component of 25,679 Da and showed no phospholipase activity. **Conclusions:** Fr5 fraction of crotamine-negative type can provide analgesic activity by suppressing the acetic acid-induced nociception, suggesting be related to effects on spinal and peripheral sites has reduced acute toxicity values in mice. It does not have phospholipase activity and presents component of 25,679 Da.

**Keywords: *Crotalus durissus collilineatus****;* fraction of crude venom*;* antinociceptive effect; cytotoxic activity.

**Acknowledgements:** NEPET, CEPB, CNPq e FAPEG.

# 1 INTRODUÇÃO

*Revisão sistemática sobre o tema da tese*

# 2 OBJETIVOS

#

# 3 ARTIGO 1

*Submetido/Aceito para publicação/Publicado ao/no Journal of...*

#

# 4 ARTIGO 2

*Submetido/Aceito para publicação/Publicado ao/no Journal of...*

# 5 DISCUSSÃO GERAL

# 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU PERSPECTIVAS (se pertinentes).

# REFERÊNCIAS

# ANEXOS E APÊNDICES

## Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

## Anexo 2 – TCLE

Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

Anexo 4 – Outros anexos específicos de cada pesquisa