

Efeito Analgésico de Antagonistas do Receptor da Histamina H₁ em Modelo de Dor Provocada por Formalina em Ratos * *Analgesic Effects of H₁ Receptor Antagonists in the Rat Model of Formalin-Induced Pain*

Hazem Adel Ashmawi, TSA ¹, Leandro Mamede Braun, TSA ², Angela Maria Sousa, TSA ³, Irimar de Paula Posso, TSA ⁴

RESUMO

Ashmawi HA, Braun LM, Sousa AM, Posso IP - Efeito Analgésico de Antagonistas do Receptor da Histamina H₁ em Modelo de Dor Provocada por Formalina em Ratos.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os receptores de histamina mediam vias nociceptivas principalmente no sistema nervoso central. Alguns estudos mostraram efeito analgésico de antagonistas de receptor de histamina no sistema nervoso periférico. Não está claro se o efeito analgésico local é classe específico ou droga específico.

MÉTODO: Para responder a essa questão, utilizamos três diferentes antagonistas do receptor H₁ (pirilamina, prometazina e cetirizina) administrados diretamente na pata do rato, pela via intraperitoneal ou por bloqueio de nervo periférico em modelo de dor induzida por formalina. Observamos o efeito das drogas no comportamento do número de elevações da pata.

RESULTADOS: Na fase I, a pirilamina local diminuiu o número de elevações da pata de forma dose-dependente. Na dose mais alta, a diminuição foi de 97,8%. Para a prometazina, a diminuição foi de 92% e para cetirizina, 23,9%. Na fase II, a pirilamina diminuiu o número de elevações da pata em 93,5%, a prometazina em 78,2% e a cetirizina em 80,1%. A administração dos fármacos por via intraperitoneal não alterou o comportamento doloroso. Quando utilizadas para bloqueio de nervo periférico, na fase I, a pirilamina diminuiu o número de elevações da pata em 96,7%, a prometazina em 73,3% e a cetirizina em 23,9%. Na fase II, a pirilamina levou à

diminuição de 86,6%, a prometazina de 64,4% e a cetirizina de 19,9%.

CONCLUSÕES: Os resultados mostraram que os antagonistas de receptor da histamina H₁ apresentam efeitos analgésicos locais, diferentes do efeito sistêmico, sendo um deles anti-inflamatório e classe específico e o outro específico para prometazina e pirilamina, semelhante a efeito clínico anestésico local.

Unitermos: ANIMAIS: ratos; DOR, Experimental: formalina; DROGAS: cetirizina; pirilamina; prometazina.

SUMMARY

Ashmawi HA, Braun LM, Sousa AM, Posso IP – Analgesic Effects of H₁ Receptor Antagonists in the Rat Model of Formalin-induced Pain.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Histamine receptors mediate nociceptive pathways, especially in the central nervous system. Some studies have demonstrated the analgesic effects of histamine receptor antagonists in the peripheral nervous system. It is not clear whether the local analgesic effect is class-specific or drug-specific.

METHODS: To answer this question, we used three different H₁ receptor antagonists (pyrilamine, promethazine, and cetirizine) administered directly in the paw of the rat, intraperitoneally, or in peripheral nerve blockade in the formalin-induced pain model. The effects of the drugs on the number of paw elevations were observed.

RESULTS: In phase I, the local administration of pyrilamine caused a dose-dependent reduction on the number of paw elevations; in the highest dose, the number of paw elevations was reduced by 97.8%. Promethazine decreased it by 92%, while cetirizine decreased by 23.9%. In phase II, pyrilamine decreased the number of paw elevations by 93.5%, promethazine by 78.2%, and cetirizine by 80.1%. Intraperitoneal administration of drugs did not change painful behavior. When used in peripheral nerve block, in phase I pyrilamine reduced the number of paw elevations by 96.7%, promethazine by 73.3%, and cetirizine by 23.9%. In phase II, pyrilamine reduced the number of paw elevations by 86.6%, promethazine by 64.4%, and cetirizine by 19.9%.

CONCLUSIONS: The results demonstrate that H₁ receptor antagonists have local analgesic effects, different from the systemic effects, one of them an anti-inflammatory and class-specific effect and the other similarly to the local anesthetic effect, specific for promethazine and pyrilamine

Keywords: ANIMALS: rats; DRUGS: cetirizine, promethazine, pyrilamine; PAIN, Experimental: formalin.

* Recebido da (**Received from**) Laboratório de Investigação Médica (LIM-08) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP), São Paulo, SP

1. Doutor em Medicina; Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos; Professor Colaborador do Departamento de Cirurgia da FM/USP e do LIM-08 da FM/USP
2. Médico Assistente da Universidade Federal de Pernambuco
3. Mestre em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; Médica Assistente da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da FM/USP; Pesquisadora do LIM-08 da FM/USP
4. Professor Associado de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da FM/USP; Supervisor da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do ICHC-FM/USP

Apresentado (**Submitted**) em 19 de dezembro de 2008
Aceito (**Accepted**) para publicação em 08 de abril de 2009

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dr. Hazem Adel Ashmawi
Av. Dr. Arnaldo, 455/2º andar
01246-903 São Paulo, SP
E-mail: hazem@hcnnet.usp.br; hazem@ufscar.br

INTRODUÇÃO

A histamina, presente na maior parte das células, é um mediador de dor conhecido desde o início do século passado. Ela ativa nociceptores polimodais e produz dor quando injetada na pele humana. Quando ocorre lesão tecidual, a histamina é liberada e ocorrem dor, vasodilatação e edema locais¹. A ação da histamina é mediada por pelo menos quatro receptores farmacologicamente distintos, todos membros da família de receptores acoplados à proteína G. O receptor H₁ é expresso no cérebro, células endoteliais e células da musculatura lisa. As principais ações do receptor H₁ são a contração da musculatura lisa e aumento da permeabilidade vascular². O receptor H₂ apresenta papel importante na modulação da secreção gástrica ácida e antagonistas de receptor H₂ são amplamente utilizados no tratamento de úlceras gastrointestinais³. Os receptores H₃ estão localizados nas terminações nervosas e corpos celulares de neurônios histaminérgicos presentes no núcleo tuberomamilar no hipotálamo. O receptor H₃ age inibindo a condutância ao Ca²⁺, diminuindo a despolarização neuronal e liberação de histamina. O receptor H₄ apresenta grande similaridade ao receptor H₃, mas é expresso em células da linhagem hematopoiética, em particular eosinófilos, mastócitos e basófilos⁵. Muito pouco é conhecido sobre o papel biológico do receptor H₄. Foi postulado papel na inflamação, visto que o receptor H₄ está limitado às células hematopoiéticas⁶. O papel da histamina na dor é diferente no sistema nervoso central e no periférico. A histamina central apresenta ações tanto pró-nociceptivas quanto antinociceptivas. A histamina aumenta o limiar para dor centralmente^{7,8}. O receptor H₂ parece estar envolvido na antinociceção⁹, enquanto o receptor H₁ está relacionado à ação pró-nociceptiva^{8,10}. Os mecanismos propostos para a ação analgésica de antagonistas do receptor H₁ envolvem ação supraespinal, localizada no núcleo dorsal da raiz ou ao redor da substância cinzenta periaquedutal¹¹, atuando em receptores pré-sinápticos⁸. Antagonistas do receptor H₂ como a famotidina e lupidina apresentaram ações antinociceptivas quando usadas sistemicamente¹². Apesar de amplamente expresso no sistema nervoso central, o receptor H₃ não parece estar envolvido na modulação da dor¹³. A histamina presente na periferia está envolvida na estimulação de fibras nociceptivas e seus antagonistas apresentam efeito antinociceptivo, cujo estudo tem sido negligenciado. A pirlamina e a cimetidina apresentaram efeito analgésico após a injeção de formalina na pata de rato^{14,15}. Entretanto, não está claro se esse efeito é classe (antagonista do receptor H₁) ou fármaco específico. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito analgésico de três antagonistas do receptor H₁ – prometazina (derivado da propilamina), cetirizina (derivado da piperazina) e pirlamina (derivado da aminopiridina) – injetados na pata ou em bloqueio de nervo periférico, em modelo de dor induzida por formalina em ratos.

MÉTODO

Todos os experimentos foram realizados em ratos machos de linhagem Wistar, pesando entre 280 e 350 g, obtidos do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os animais tinham acesso livre a água e alimento e estavam submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas cada. Os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e de acordo com as diretrizes para investigação de dor experimental em animais acordados da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP)^{16,17}. Todos os experimentos foram realizados entre 9 e 15 horas. A dor foi induzida pela injeção de formalina a 1% (50 µL) na região dorsal da pata posterior direita do animal. Antes da injeção, os animais eram colocados em câmara de observação de plástico transparente para aclimação ao ambiente durante 20 minutos. Os ratos eram, então, removidos para a administração do fármaco e devolvidos à câmara de observação. Um espelho foi colocado atrás da câmara para facilitar as observações das elevações da pata quando o animal estava com a pata fora do campo visual do observador. Os ratos foram observados logo após a administração da formalina por 45 minutos. O número de elevações da pata foi quantificado a cada cinco minutos. Considerou-se como comportamento de elevação da pata todo movimento não associado à locomoção, variando desde elevação discreta ou contração da musculatura da coxa do animal até movimento mais vigoroso da pata. As elevações eram de fácil observação e quantificação^{14,15,18-20}. O comportamento de elevação da pata foi dividido em fase I (0 a 10 minutos) e fase II (11 a 45 minutos) conforme previamente descrito^{18,19,21}. Na primeira parte do estudo, 65 animais foram utilizados, divididos em grupos de cinco animais: form (50 µL de formalina a 1% injetados na região dorsal da pata posterior direita) foi utilizada como controle positivo. Para cada fármaco foram utilizadas três doses diferentes, sempre administradas juntamente com formalina a 1%, em volume final de 50 µL na pata do animal. As doses utilizadas foram: 0,05 µmol (pir-0,05, pro-0,05, cet-0,05), 0,25 µmol (pir-0,25, pro-0,25, cet-0,25) e 1 µmol (pir-1, pro-1, cet-1). Na via intraperitoneal, a dose utilizada foi de 4 µmol.kg⁻¹ em volume final de 200 µL; 50 µL de formalina a 1% foram injetados na pata. A segunda parte do estudo foi realizada para avaliar efeito anestésico local clínico dos antagonistas de receptor H₁ através do bloqueio sensitivo da região dorsal da pata. Os fármacos foram injetados de maneira a bloquear os nervos fibulares profundo e superficial, responsáveis pela inervação da região dorsal da pata²². A dose utilizada foi de 5 µmol em volume de 50 µL, injetados no calcanhar dez minutos antes da administração de 50 µL de formalina a 1% na pata. Os grupos foram: pir-bloq, pro-bloq, cet-bloq e lido-bloq (dose – 1,85 µmol), os grupos lidocaína (lido-bloq) e

formalina (form) foram utilizados como controles. Foi utilizada a dose maior no bloqueio de nervo em relação à dose local (infiltrativa) por ser necessária dose maior de anestésico local para bloqueio de nervo do que para bloqueio de terminações nervosas livres, como na anestesia infiltrativa.

O cloridrato de pirilamina foi obtido da Sigma-Aldrich Pharmaceuticals, USA, o cloridrato de prometazina da Aventis-Pharma, Brasil, o cloridrato de cetirizina da Solvay Pharmaceuticals, Brasil, e o cloridrato de lidocaína da Cristália Prod. Quim. Farm., Brasil.

Os dados obtidos foram analisados utilizando-se Análise de Variância (ANOVA) com fator fixo, seguida do procedimento de comparações múltiplas de Tukey. Para estabilizar a variância nos diversos grupos, utilizou-se transformação logarítmica; como o número de elevações da pata foi igual a zero em algumas situações, adicionou-se 0,7 ao valor da variável antes do cálculo do logaritmo. Na segunda parte do estudo para análise das médias dos números de elevações da pata nas fases I e II nos diferentes grupos utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Não foi possível a utilização de teste paramétrico em função de a variabilidade dos dados não ser a mesma em todos os grupos, mesmo após o uso de transformações. Quando o teste de Kruskal-Wallis indicou a existência de diferença entre os grupos, o procedimento de comparações múltiplas de Dunnett foi utilizado.

RESULTADOS

A evolução do número de elevações da pata após a administração de formalina nos diferentes grupos é mostrada nas figuras 1A, 1B e 1C. Na fase I, a pirilamina e a prometazina diminuíram o número de elevações da pata; a prometazina diminuiu as elevações de maneira semelhante nas três doses utilizadas e a pirilamina nas doses de 0,25 e 1 μmol le-

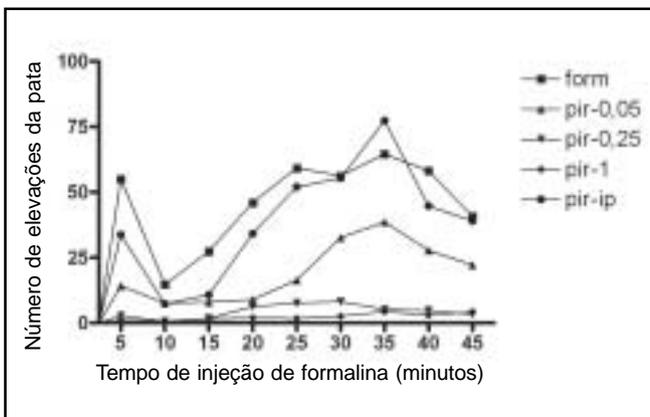


Figura 1A – Efeitos da Pirilamina em Diferentes Doses e Locais de Administração no Número de Elevações da Pata. A pirilamina levou à diminuição do número de elevações da pata de forma dose-dependente quando utilizada por via local. O bloqueio foi quase completo nos grupos pir-0,25 e pir-1. A pirilamina por via intraperitoneal não mostrou efeito analgésico.

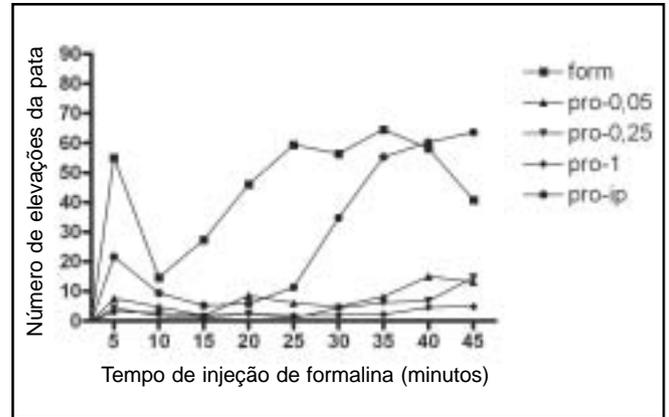


Figura 1B – Efeitos da Prometazina em Diferentes Doses e Locais de Administração no Número de Elevações da Pata. A prometazina diminuiu o número de elevações da pata nas fases I e II, efeito dose-dependente quando utilizada por via local. O bloqueio foi quase completo nos grupos pro-0,25 e pro-1. A prometazina por via intraperitoneal não mostrou efeito analgésico.

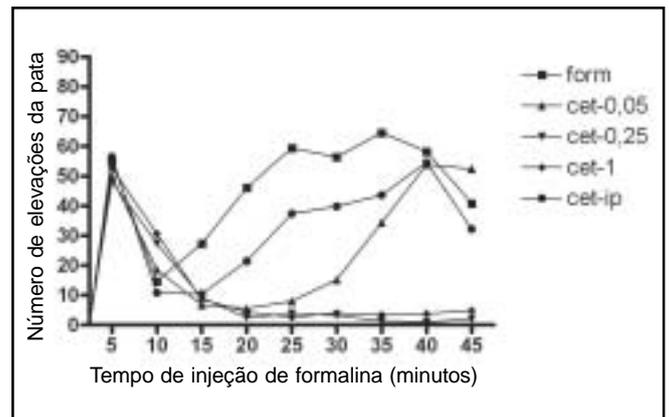


Figura 1C – Efeitos da Cetirizina em Diferentes Doses e Locais de Administração no Número de Elevações da Pata. A cetirizina diminuiu o número de elevações da pata na fase II, efeito dose-dependente quando utilizada por via local. O bloqueio foi quase completo nos grupos cet-0,25 e cet-1. Não houve efeito analgésico na fase I ou quando a cetirizina foi utilizada por via intraperitoneal.

vou a maior bloqueio que na dose de 0,05 μmol . A pirilamina na dose mais alta (1 μmol) diminuiu o número de elevações da pata em 97,8%, quando comparada à formalina. No grupo prometazina 1 μmol a diminuição foi de 92% e com a cetirizina 1 μmol a diminuição foi de 23,9%, que não foi significativa. Quando pirilamina, prometazina e cetirizina foram utilizadas por via intraperitoneal não houve reduções no número de elevações (figura 2A). Na fase II, os três fármacos levaram à diminuição no número de elevações nas doses de 0,05, 0,25 e 1 μmol , mas o bloqueio foi maior nas doses de 0,25 e 1 μmol . Na dose mais elevada, a pirilamina diminuiu o número de elevações da pata em 93,5%, a prome-

tazina em 78,2% e a cetirizina em 80,1%. Não houve diferenças significativas entre os fármacos. Quando foi utilizada a via intraperitoneal, a pirilamina e a cetirizina não alteraram o número de elevações, mas a prometazina levou a uma diminuição parcial (Figura 2B).

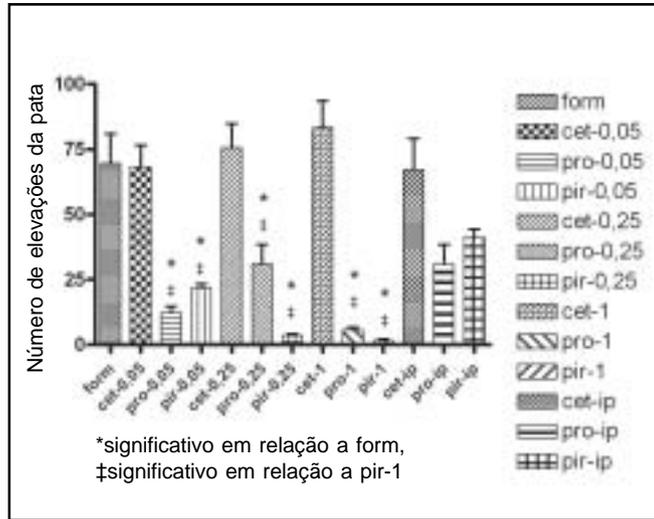


Figura 2A – Efeitos dos Antagonistas de Receptor H₁ por Via Local ou IP no Número de Elevações da Pata na Fase I. A pirilamina e a prometazina bloquearam a fase I em doses mais altas (0,25 e 1 µmol), mas não a cetirizina ou quando as drogas foram utilizadas por via IP. Os dados estão apresentados na forma de média ± erro padrão, p < 0,05.

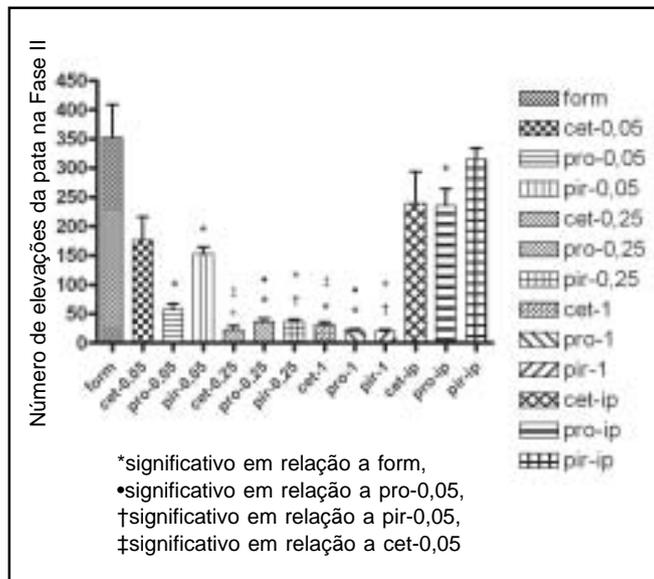


Figura 2B – Efeitos dos Antagonistas de Receptor H₁ por Via Local ou IP no Número de Elevações da Pata na Fase II. Os três fármacos bloquearam a fase II quando utilizadas em doses mais altas (0,25 e 1 µmol), Quando por via IP, a pirilamina e cetirizina não bloquearam a fase II e a prometazina bloqueou parcialmente. Os dados estão apresentados na forma de média ± erro padrão, p < 0,05.

Na segunda parte do estudo, os fármacos foram testados para um efeito anestésico local clinicamente evidenciável. Na fase I, a pirilamina e a prometazina diminuíram o número de elevações da pata em 96,7% e 73,3%, respectivamente, e a cetirizina diminuiu em 23,9%, o que não é significativo quando comparado ao grupo formalina (Figura 3A). Na fase

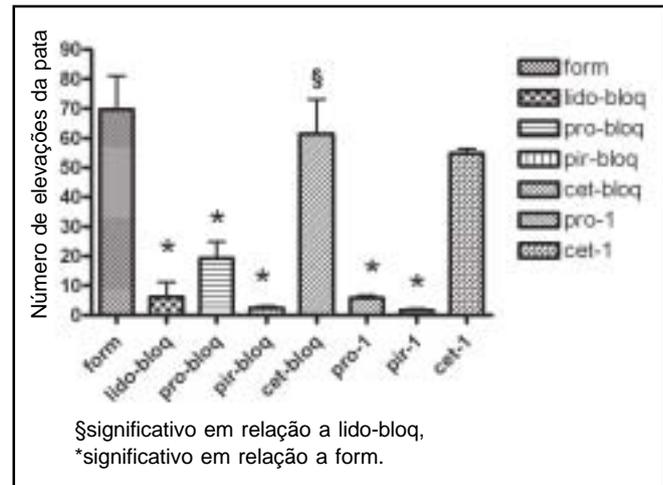


Figura 3A – Número de Elevações da Pata na Fase I para Pirilamina e Prometazina e Cetirizina Utilizadas para Bloqueio de Nervo ou Uso Local. Pirilamina e prometazina bloquearam a fase I quando utilizadas para bloqueio de nervo. Não houve diferença em relação à lidocaína. A cetirizina não bloqueou a fase I quando comparada à lidocaína e não apresentou diferença com a formalina. Os dados estão apresentados na forma de média ± erro padrão, p < 0,05.

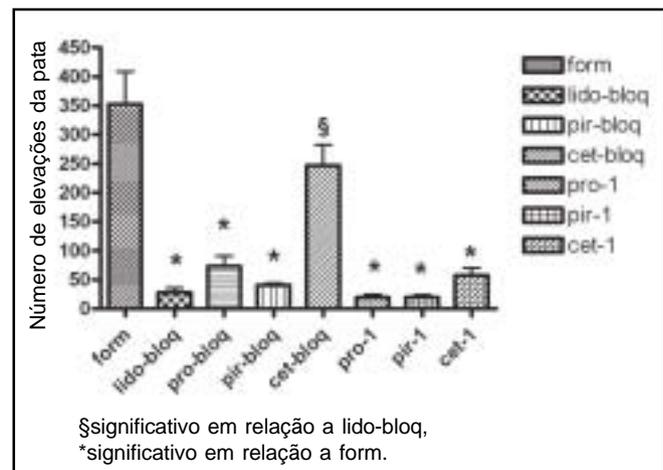


Figura 3B – Número de Elevações da Pata na Fase II para Pirilamina, Prometazina e Cetirizina Utilizadas para Bloqueio de Nervo ou Uso Local. Pirilamina e prometazina bloquearam a fase II quando utilizadas para bloqueio de nervo. Não houve diferença em relação à lidocaína. A cetirizina não bloqueou a fase II quando comparada à lidocaína e não apresentou diferença com a formalina. Os dados estão apresentados na forma de média ± erro padrão, p < 0,05.

II, a pirilamina e a prometazina diminuíram o número de elevações da pata em 86,6% e 64,4%, respectivamente, e a cetirizina em 19,9%, não significativo em relação ao grupo formalina (Figura 3B).

DISCUSSÃO

Na presente investigação foram avaliados os efeitos analgésicos de três antagonistas do receptor H₁ no modelo de dor provocada por formalina em ratos. O número de elevações da pata foi utilizado para a quantificação do comportamento doloroso induzido pela formalina por apresentar correlação importante com o teste da formalina clássico e com as alterações cardiovasculares em resposta à dor causada pela formalina na pata. Esse tipo de investigação traz correlação confiável sobre o comportamento doloroso em animais conscientes e não submetidos à restrição física. Entre e os vários comportamentos estereotipados no teste da formalina, a frequência de elevação da pata tem sido amplamente utilizada^{14,15,18-20,22-24}.

A maior parte dos estudos sobre os efeitos analgésicos de antagonistas de receptores da histamina focalizou os efeitos centrais^{8,12,25-27}. Efeitos analgésicos periféricos têm sido menos estudados. Dois trabalhos exploraram os efeitos analgésicos de antagonistas de receptores H₁ e H₂ encontrando efeito analgésico local importante para a pirilamina e, em menor intensidade, para a cimetidina^{14,15}. A pirilamina bloqueou as duas fases do teste da formalina, mas não ficou claro se o efeito encontrado era específico da classe (antagonista de receptor H₁) ou específico para a pirilamina. Tentou-se esclarecer esse ponto estudando três diferentes antagonistas H₁: a pirilamina, um derivado da aminopiridina, a prometazina, um derivado da propilamina, e a cetirizina, antagonista mais recente, um derivado da piperazina. Todos os três antagonistas do receptor H₁ apresentaram efeito analgésico local; entretanto, a ação da cetirizina diferiu das ações analgésicas observadas com a pirilamina e a prometazina.

O efeito observado na segunda fase do teste era esperado, já que essa fase do teste deve-se à ação inflamatória local da formalina^{18,28,29}. A histamina é um dos mediadores liberados durante a inflamação e que apresentam ação pró-nociceptiva. O efeito anti-inflamatório dos antagonistas de receptor H₁ foi bem observado com a cetirizina, que bloqueou especificamente a fase II. O bloqueio da primeira fase, previamente mostrado para a pirilamina^{14,15}, também ocorreu com a prometazina. Esses efeitos não seriam esperados como resultado de ação no receptor H₁, visto que se acredita que a fase I seja resultado de ativação direta dos nociceptores pela formalina^{30,31}. Entretanto, alguns autores acreditam que essa fase também seja inflamatória, da mesma maneira que a fase II¹⁴. Não acreditamos que a fase I seja inflamatória e um indício foi a cetirizina não ter bloqueado essa fase. A nosso ver, o bloqueio da primeira fase após a coadministração de pirilamina ou prometazina com

a formalina foi muito rápido para ser resultado de ação anti-inflamatória. Os bloqueios das fases I e II não podem ser atribuídos à ação sistêmica, haja vista a administração dos fármacos por via intraperitoneal não ter afetado o número de elevações da pata.

A pirilamina e a prometazina apresentaram efeito analgésico semelhante à lidocaína, observando-se analgesia quando administradas para bloqueio de nervo periférico. Esses dados sugerem que esses antagonistas do receptor H₁ apresentam efeito anestésico local, o que explica o completo bloqueio observado na fase I com ambos os fármacos. Já foi proposto efeito anestésico local para a prometazina³², mas não para a pirilamina.

De acordo com os resultados deste estudo, os antagonistas do receptor H₁ apresentaram efeito analgésico local de duas naturezas, um efeito anti-inflamatório, antagonizando os receptores periféricos da histamina H₁ (específico de classe) e um efeito semelhante ao efeito anestésico local, que parece ser fármaco específico (pirilamina e prometazina).

REFERÊNCIAS

01. Raffa RB - Antihistamines as analgesics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:81-85.
02. Ash AS, Schild HO. - Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966;27:427-429.
03. Soll AH, Walsh JH - Regulation of gastric acid secretion. *Annu Rev Physiol*, 1979;41:35-53.
04. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M et al. - Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991;71:1-51.
05. Oda T, Morikawa N, Saito Y et al. - Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 2000;275: 36781-36786.
06. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL et al. - Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:1212-1221.
07. Chung YH, Miyake H, Kamei C et al. - Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents Actions* 1984;15:137-142.
08. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ghelardini C et al. - Role of histamine in rodent antinociception. *Br J Pharmacol* 1994;111: 1269-1279.
09. Brown RE, Stevens DR, Haas HL - The physiology of brain histamine. *Progr Neurobiol* 2001;63:637-672.
10. Galeotti N, Malmberg-Aiello P, Bartolini A et al. - H₁ receptor stimulation induces hyperalgesia through activation of the phospholipase C-PKC pathway. *Neuropharmacology* 2004;47: 295-303.
11. Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk JW et al. - Histamine-induced modulation of nociceptive responses. *Pain* 1994;58:29-37.
12. Abacioglu N, Bediz A, Çakici I et al. - Antinociceptive effects of H₁- and H₂- antihistaminics in mice. *Gen Pharmac* 1993;24:1173-1176.
13. Passani MB, Lin JS, Hancock A et al. - The histamine H₃ receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:618-625.
14. Parada CA, Tambeli, CH, Cunha FQ et al. - The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin-induced nociception. *Neuroscience* 2001;102:937-944.
15. Ashmawi HA, Chambergo FS, Palmeira CCA et al. - Effects of pyrilamine and cimetidine on mRNA c-fos expression and nociceptive behaviour in rats. *Anesth Analg* 2003;97:541-546.
16. Zimmermann M - Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-110.
17. Wall PD - Vigilance in defense of animal welfare. *Pain* 1993;54:239.
18. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H et al. - Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989;38:347-352.
19. Wheeler-Aceto H, Cowan A - Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology* 1991;104:35-44.
20. Doak GJ, Sawinok J - Formalin induced nociceptive behavior and edema: involvement of multiple peripheral 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuroscience* 1997;80:939-949.
21. Dubuisson D, Dennis SG - The formalin test: a quantitative study of analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977;4:161-174.
22. Sousa AM, Franco PAB, Ashmawi HA et al. - Efeito analgésico local do tramadol em modelo de dor provocada por formalina em ratos. *Rev Bras Anestesiologia* 2008;58:371-379.
23. Taylor BK, Peterson MA, Basbaum AI - Persistent cardiovascular and behavioural nociceptive responses to subcutaneous formalin require peripheral nerve input. *J Neurosci* 1995;15:7575-7584.
24. Teng CJ, Abbott FV - The formalin test: a dose-response analysis at three developmental stages. *Pain* 1998;76:337-347.
25. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A et al. - Evidence of hypernociception induction following histamine H₁ receptor activation in rodents. *Life Sci* 1998;63:463-476.
26. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ et al. - A potent and selective histamine H₄ receptor antagonists with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:404-413.
27. Sakurada S, Watanabe H, Mizoguchi H et al. - Involvement of the histaminergic system in the nociceptin-induced pain-related behaviors in the mouse spinal cord. *Pain* 2004;112:171-182.
28. Coderre TJ, Vacarino AL, Melzack R - Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 1990;535:155-158.
29. Tjølsen A, Berge OG, Rosland JH et al. - The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992;51:5-17.
30. Hunskaar S, Hole K - The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 1987;30: 103-114.
31. Puig S, Sorkin LS - Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. *Pain* 1996;64:345-355.
32. Rumore MM, Schlichting DA - Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci* 1985;36:403-416.

RESUMEN:

Ashmawi HA, Braun LM, Sousa AM, Posso IP - Efecto Analgésico de Antagonistas del Receptor de la Histamina H1 en un Modelo de Dolor Provocado por Formalina en Ratonés.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Los receptores de histamina intermedian las vías nociceptivas, principalmente en el sistema nervioso central. Algunos estudios arrojaron un efecto analgésico de antagonistas de receptor de histamina en el sistema nervioso periférico. No queda claro si el efecto analgésico local es de clase específico o un fármaco específico.

MÉTODO: Para responder a esa pregunta, utilizamos tres diferentes antagonistas del receptor H1 (pirilamina, prometazina y cetirizina), administrados directamente en la pata del ratón, por vía intraperitoneal o por bloqueo de nervio periférico en modelo de dolor inducido por formalina. Observamos el efecto de los fármacos en el comportamiento del número de elevaciones de la pata.

RESULTADOS: En la fase I, la pirilamina local redujo el número de elevaciones de la pata de forma dosis dependiente. En la dosis más alta, la reducción fue de un 97,8%. Para la prometazina, la disminución fue de un 92% y para la cetirizina de 23,9%. En la fase II, la pirilamina redujo el número de elevaciones de la pata en un 93,5%, la prometazina, un 78,2% y la cetirizina un 80,1%. La administración de los fármacos por vía intraperitoneal no alteró el comportamiento doloroso. Cuando se usaron para bloqueo del nervio periférico en la fase I, la pirilamina redujo el número de elevaciones de la pata en un 96,7%, la prometazina en un 73,3% y la cetirizina en un 23,9%. En la fase II, la pirilamina redujo un 86,6%, la prometazina un 64,4% y la cetirizina un 19,9%.

CONCLUSIONES: Los resultados mostraron que los antagonistas del receptor de la histamina H1 presentaron efectos analgésicos locales, diferentes del efecto sistémico, siendo uno de ellos antiinflamatorio y clase específico, y el otro específico para la prometazina y la pirilamina, parecido con el efecto clínico anestésico local.