



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

### Efeito hiperálgico da fentolamina, por via subaracnoidea, em ratos<sup>☆</sup>



Desiré Carlos Callegari<sup>a</sup>, João Antônio Correa<sup>a</sup>, Oscar César Pires<sup>b,\*</sup>,  
Renan Batista Corrêa Braga<sup>c</sup>, Ana Flávia Marques Gimbo<sup>d</sup>, Adriana Aparecida de Souza<sup>e</sup>,  
Marta Helena Rovani Pires<sup>f</sup>, Elton Constantino<sup>b</sup> e Irimar de Paula Posso<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Taubaté (Unitau), Taubaté, SP, Brasil

<sup>c</sup> Curso de Medicina da Universidade de Taubaté (Unitau), Taubaté, SP, Brasil

<sup>d</sup> Curso de Enfermagem da Universidade de Taubaté (Unitau), Taubaté, SP, Brasil

<sup>e</sup> Curso de Biologia da Universidade de Taubaté (Unitau), Taubaté, SP, Brasil

<sup>f</sup> Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil

Recebido em 12 de agosto de 2013; aceito em 12 de setembro de 2013

Disponível na Internet em 2 de setembro de 2014

#### PALAVRAS-CHAVE

Ratos;  
Fentolamina;  
Dor;  
Teste da formalina;  
Von Frey

#### Resumo

**Justificativa e objetivos:** O fenômeno doloroso é uma das mais importantes e complexas experiências. A fentolamina é antagonista alfa-adrenérgico não seletivo. O objetivo foi comparar os efeitos de doses crescentes da fentolamina, por via subaracnoidea, em ratos na modulação do fenômeno doloroso.

**Método:** Foram usados 84 ratos Wistar machos, divididos nos grupos formalina e incisão plantar, subdivididos em seis subgrupos (n = 7). No subgrupo controle (GC) apenas salina (10 µL), nos subgrupos ativos, 10 µg de fentolamina (GF10), 20 µg (GF20), 30 µg (GF30), 40 µg (GF40) e 50 µg (GF50). No grupo formalina, a dor foi induzida com injeção de 50 µL de formalina a 2%, na região dorsal da pata posterior direita. No grupo incisão plantar, a dor foi induzida por incisão plantar e avaliação pelos filamentos de Von Frey. Indução e manutenção anestésica com halotano a 3% para introdução de cateter no espaço subaracnoideo e feitura da incisão plantar. Análise estatística dos resultados pelo programa JMP do SAS com nível de significância 5%.

**Resultados:** A fentolamina nas doses de 20 e 30 µg produziu aumento da resposta álgica na fase intermediária do teste da formalina. No teste da incisão plantar, promoveu efeito hiperálgico no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias na dose de 10 µg, no primeiro, terceiro e quinto dias na dose de 20 µg e no quinto dia na dose de 30 µg.

<sup>☆</sup> Trabalho desenvolvido na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ocpires@uol.com.br](mailto:ocpires@uol.com.br) (O.C. Pires).

**KEYWORDS**

Mice;  
Phentolamine;  
Pain;  
Formalin test;  
Von Frey

*Conclusão:* A fentolamina por via subaracnóidea promoveu efeito hiperálgico, possivelmente pela participação de diferentes subclasses de receptores alfa-adrenérgicos nas vias modulatórias da dor.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Hyperalgesic effect of subarachnoid administration of phentolamine in mice****Abstract**

*Background and objectives:* Painful phenomenon is one of the most important and complex experiences. Phentolamine is a non-selective alpha-adrenergic antagonist. The objective of this study was to compare the effect of increasing doses of phentolamine into subarachnoid space in rats in the modulation of painful phenomenon.

*Methods:* 84 male Wistar rats were divided into formalin and plantar incision groups, subdivided into six subgroups (n = 7). Control group (CG) received only saline (10 µL); active subgroups received phentolamine 10 µmg (GF10), 20 mg (GF20), 30 mg (GF30), 40 mg (GF40), and 50 g (GF50). In formalin group, pain was induced by injection of 50 µL of 2% formalin in dorsal region of right posterior paw. In plantar incision group, pain was induced by plantar incision and evaluated using Von Frey filaments. Induction and maintenance of anesthesia were performed with 3% halothane for catheter placement into subarachnoid space and plantar incision. Statistical analysis was performed using the JMP program from SAS with 5% significance level.

*Results:* Phentolamine at doses of 20 and 30 g increased the algic response in the intermediate phase of the formalin test. In plantar incision test, it had hyperalgesic effect on first, third, fifth, and seventh days at a dose of 10 g and on first, third, and fifth days at a dose of 20 g and on fifth day at a dose of 30 g.

*Conclusion:* Subarachnoid administration of phentolamine showed hyperalgesic effect, possibly due to the involvement of different subclasses of alpha-adrenergic receptors in modulating pain pathways.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

A passagem de informações nociceptivas pelo corno posterior da medula espinhal (CPME) seguindo para níveis rostrais do sistema nervoso central (SNC) sofre profundas influências excitatórias e inibitórias. A elucidação da farmacologia desses sistemas modulatórios tem orientado a apreciação da habilidade de receptores específicos.<sup>1</sup>

Neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos terminais dos aferentes primários no CPME, onde atuam na modulação da transmissão nociceptiva. Entre outros se destacam os aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato, os neurotransmissores e neuropeptídeos, incluindo as taquicininas substância P (SP), neurocinina A (NKA), neurocinina B (NKB), peptídeo gene relacionado à calcitonina (CGRP), colecistocinina (CCK), somatostatina, óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), galanina, encefalinas e endorfinas.<sup>2</sup>

A fentolamina, antagonista alfa-adrenérgico competitivo pertencente ao grupo imidazolina, não seletivo, com eficácia semelhante sobre os receptores alfa1 ( $\alpha_1$ ) e alfa 2 ( $\alpha_2$ ) pode também bloquear receptores 5-HT e canais de potássio ( $K^+$ ) e causar liberação de histamina pelos mastócitos.<sup>3</sup>

Esta pesquisa avaliou os efeitos de doses crescentes da fentolamina, administradas por via subaracnóidea, sobre a

dor induzida em ratos, com o uso do teste da formalina modificado e do teste da incisão plantar, com o objetivo de verificar se o envolvimento de vias adrenérgicas no sistema inibitório descendente da dor é fentolamina dose dependente.

**Método**

Os procedimentos experimentais obedeceram as Normas Éticas da International Association for the Study of Pain (IASP), que regula experimentos feitos em animais (Committee for Research and Ethical Issues of the IASP, 1983) e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais Ceua/Unitau, sob o n° 019/11. Foram usados 84 ratos Wistar machos, com peso entre 220 e 300 g, que foram individualmente colocados em uma câmara de vidro transparente com 15 x 25 x 15 cm, com orifício na parte anterior e posterior para permitir entrada e saída de oxigênio, gases anestésicos e dióxido de carbono, e anestesiados com halotano, na concentração de 3% em oxigênio a 100%. Quando o rato apresentava incapacidade de se deslocar na câmara, era retirado e posicionado em decúbito dorsal horizontal com o abdome sobre um cilindro plástico, com o focinho em uma máscara, por onde continuava a receber o halotano na mesma concentração.

A seguir era introduzido um cateter de polietileno (PE 10), no espaço subaracnóideo em sentido caudal, por punção com agulha 22G de Tuohy na linha média do espaço intervertebral acima da penúltima vértebra lombar, até o espaço subaracnóideo, que era identificado pela movimentação reflexa da cauda ou de uma das patas traseiras. O cateter era fixado no subcutâneo e a pele suturada com fio de nylon 4-0 e no fim do experimento, após o sacrifício do animal com tiopental sódico, era seccionada a coluna lombar para confirmar a presença do cateter no espaço subaracnóideo.<sup>4</sup>

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: formalina e incisão plantar. Os do grupo formalina foram divididos em seis subgrupos com sete cada. Os do grupo controle (GC) receberam por via subaracnóidea imediatamente após a colocação do cateter 10  $\mu$ l de solução salina e os dos grupos ativos GF10, GF20, GF30, GF40 e GF50 receberam pela mesma via 10  $\mu$ l de solução com fentolamina nas doses respectivas de 10  $\mu$ g, 20  $\mu$ g, 30  $\mu$ g, 40  $\mu$ g e 50  $\mu$ g, que corresponderam respectivamente a 31,5 nmoles, 63 nmoles, 94 nmoles, 126 nmoles e 157 nmoles de fentolamina em solução salina estéril.

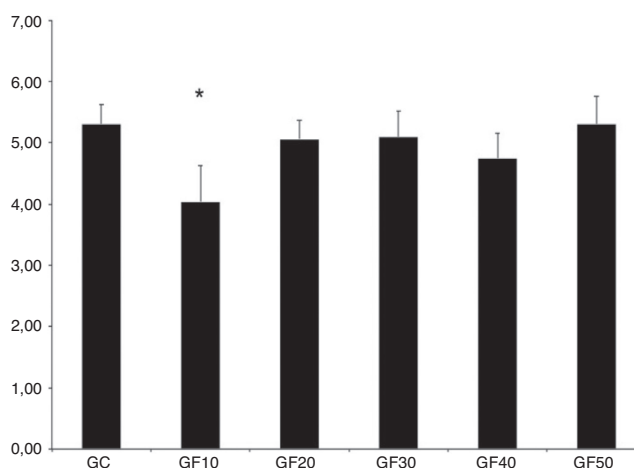
A indução da dor pela formalina (teste da formalina modificado) foi feita pela administração de 50  $\mu$ l de solução de formalina a 2%, na região dorsal da pata posterior direita, 25 minutos após a administração da solução salina ou da fentolamina.<sup>5</sup>

Todas as elevações da pata não relacionadas à marcha foram consideradas, independentemente do tempo em que permanecia elevada. A contagem foi feita continuamente durante 60 minutos. Foi anotado o número parcial de elevações a cada cinco minutos. O teste foi dividido em três fases: I, Intermediária e II. A Fase I compreendeu o número de elevações da pata durante os primeiros cinco minutos, a Fase Intermediária do sexto ao 20º minuto e a Fase II do 21º ao 60º minuto.

Os animais do grupo incisão plantar foram divididos em seis subgrupos com sete cada. Os do grupo controle (GC) receberam por via subaracnóidea imediatamente após a colocação do cateter 10  $\mu$ l de solução salina e os dos grupos ativos GIP10, GIP20, GIP30, GIP40 e GIP50 receberam pela mesma via 10  $\mu$ l de solução com fentolamina nas doses respectivas de 10  $\mu$ g, 20  $\mu$ g, 30  $\mu$ g, 40  $\mu$ g e 50  $\mu$ g, o que correspondeu respectivamente a 31,5 nmoles, 63 nmoles, 94 nmoles, 126 nmoles e 157 nmoles de fentolamina em solução salina estéril.

Com o animal anestesiado foi feita uma incisão cirúrgica, longitudinal, de 1 cm de extensão, na pata posterior direita, com uma lâmina de bisturi número 11. Foram incisadas a pele e a fáscia da região plantar da pata, com início a 0,5 cm da borda do calcâneo e extensão em direção aos pododáctilos. O músculo plantar foi elevado e incisado longitudinalmente e a incisão permaneceu intacta. Após hemostasia com leve pressão sobre o sítio cirúrgico, todos os planos foram aproximados e suturados com dois pontos separados com fio agulhado de mononylon 4-0. A avaliação de hiperalgesia foi feita pela aplicação de filamentos de Von Frey, na segunda hora e no primeiro, terceiro, quinto, sétimo, 14º e 21º dia após a administração da solução salina ou da fentolamina.<sup>6</sup>

O volume da solução injetada no espaço subaracnóideo, de 10  $\mu$ l, foi definido a partir dos estudos prévios.<sup>4,7,8</sup>



**Figura 1** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante a Fase Intermediária do teste da formalina, nos grupos estudados. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Para análise estatística dos resultados obtidos, usou-se o software JMP® do SAS (Statistical Analysis System) Institute e aplicou-se análise de variância seguida do teste de Dunnett's, com adoção do nível de significância menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

### Intensidade da dor avaliada pelo teste da fentolamina modificado

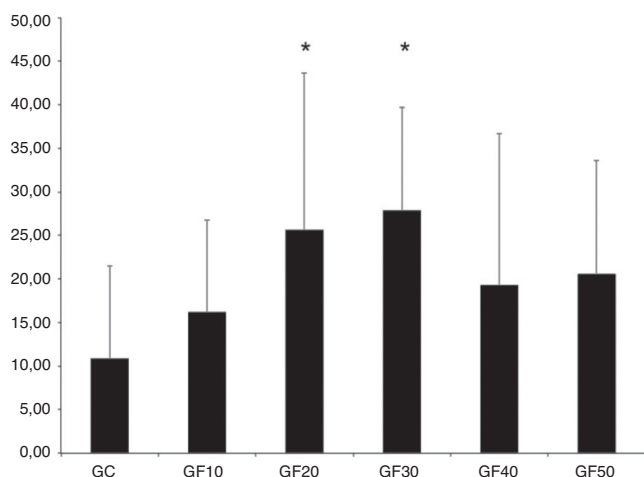
A fentolamina, administrada por via subaracnóidea, nas doses de 20  $\mu$ g e 30  $\mu$ g, produziu aumento da resposta álgica na fase intermediária do teste da formalina modificado, pois a média do número de elevações da pata dos animais durante a Fase Intermediária do teste da formalina variou entre 16,28 no grupo GF10 e 27,95 no grupo GF30. Os maiores valores foram encontrados nos grupos GF20 e GF30, que apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparados com o GC (figs. 1 e 2).

A média do número de elevações da pata dos animais durante a Fase I e a Fase II do teste da formalina não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos estudados.

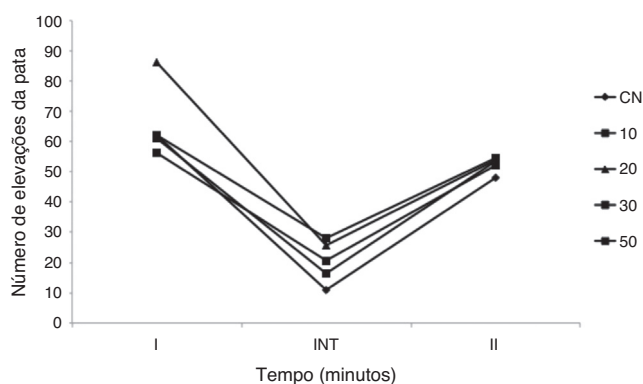
### Intensidade da dor avaliada pelos filamentos de Von Frey, no teste da incisão cirúrgica plantar

A fentolamina, administrada por via subaracnóidea, na dose de 10  $\mu$ g, promoveu efeito hiperálgico no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias na dor induzida pela incisão plantar. Na dose de 20  $\mu$ g promoveu efeito hiperálgico no primeiro, terceiro e quinto dias na dor induzida pela incisão plantar e na dose de 30  $\mu$ g promoveu efeito hiperálgico no quinto dia na dor induzida pela incisão plantar.

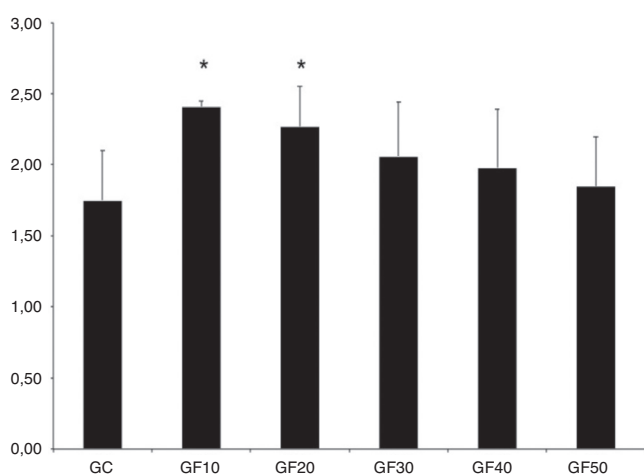
Na segunda hora e no primeiro, terceiro e quinto dias após a aplicação de fentolamina subaracnóidea houve menor sensibilidade aos filamentos de Von Frey nos grupos GF10 e GF20, que apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparados com o GC (figs. 3-6).



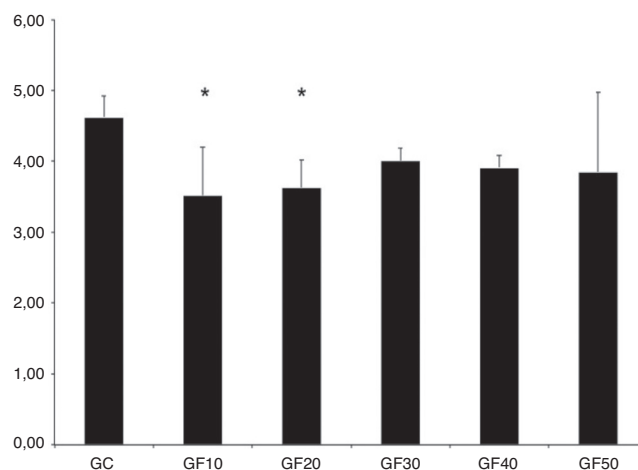
**Figura 2** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante todas as fases do teste da formalina, nos grupos estudados. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



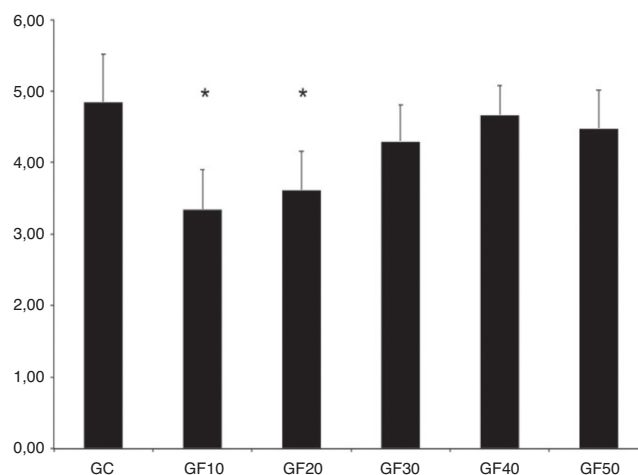
**Figura 3** Resposta aos filamentos de Von Frey na segunda hora após a administração da fentolamina subaracnóidea.



**Figura 4** Resposta aos filamentos de Von Frey no primeiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



**Figura 5** Resposta aos filamentos de Von Frey no terceiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



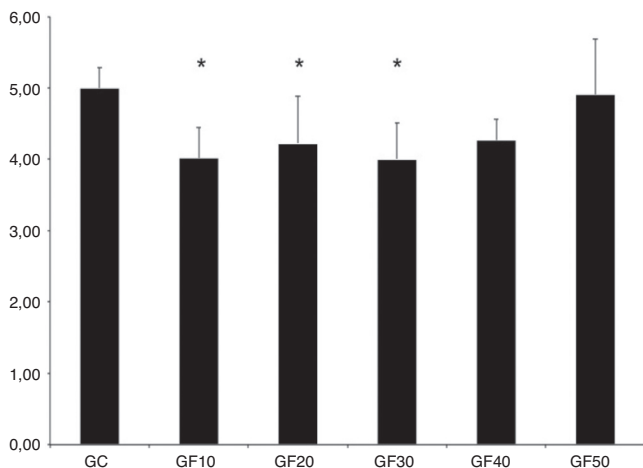
**Figura 6** Resposta aos filamentos de Von Frey no quinto dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No sétimo dia de avaliação foi observada maior sensibilidade aos filamentos de Von Frey no grupo GF10, que apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado com o GC (fig. 7).

A avaliação feita no 14º e no 21º dia não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à sensibilidade aos filamentos de Von Frey.

## Discussão

O sistema inibitório descendente da dor consiste principalmente em quatro partes do SNC interligadas: a) sistemas corticais e diencefálicos; b) substâncias cinzenta periaquedutal (PAG) e periventricular ricas em encefalinas e receptores opioides; c) partes do bulbo rostroventral, especialmente o núcleo magno da rafe (NMR), e d) núcleos adjacentes que recebem impulsos excitatórios da PAG e que, por sua vez, enviam fibras serotoninérgicas e noradrenérgicas, via funículo dorsolateral, que se projetam para o corno dorsal da medula e bulbo. As fibras do sistema inibitório



**Figura 7** Resposta aos filamentos de Von Frey no sétimo dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

descendente terminam principalmente nas lâminas I, II e V, onde inibem neurônios nociceptivos, incluindo interneurônios e tratos ascendentes que se projetam rostralmente, entre eles os tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. Outro importante grupo de fibras que tem sido incluído na formação do sistema endógeno de controle da dor são os neurônios noradrenérgicos originários no *locus coeruleus* e o sistema colinérgico central.<sup>2,9-11</sup>

Para estudo dos efeitos da fentolamina sobre as vias da dor, várias são as doses administradas por via subaracnóidea em ratos. Foram usadas neste estudo doses crescentes, a partir de doses já descritas e habitualmente usadas por outros autores, que demonstraram resultados conflitantes e evidenciaram a necessidade de estudos com doses variadas, o que motivou este estudo com doses crescentes.<sup>4,8,12</sup>

O teste de formalina modificado, por produzir respostas próximas das que ocorrem em seres humanos, é muito usado como modelo de nocicepção em animais. O número de elevações da pata como artifício para a quantificação do comportamento doloroso induzido pela formalina apresenta correlação importante com o teste da formalina clássico e com as alterações cardiovasculares em resposta à dor causada pela formalina na pata e traz correlação estreita com o comportamento doloroso em animais conscientes.<sup>13-16</sup>

Durante as Fases I e II do teste da formalina modificado não observamos diferenças entre os grupos estudados, o que sugere não haver interferência do sistema noradrenérgico. Entretanto, durante a Fase Intermediária, proposta como relacionada à inibição central da dor, encontramos aumento significativo do número de elevações da pata, em comparação com o grupo controle, quando usadas doses de 20 e 30  $\mu\text{g}$  por via subaracnóidea, sem observar diferenças estatisticamente significantes em comparação com os demais grupos.

Estudos que demonstram a ocorrência de efeito analgésico na presença de estímulo dos receptores alfa-2 medulares sugerem que 10  $\mu\text{g}$  foram insuficientes para exercer efeito agonista sobre esses receptores e que as doses superiores a 30  $\mu\text{g}$  possivelmente exercem efeito agonista

também sobre os receptores alfa-1, efeito esse que antagoniza os efeitos do estímulo dos receptores alfa-2.<sup>17</sup>

O modelo de dor a partir da incisão plantar em ratos, proposto por Brennan et al. (1996),<sup>6</sup> apresenta grande utilidade na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da dor. Na prática clínica, muito se assemelha à dor que pacientes percebem no período pós-operatório, involuntária e de menor intensidade no repouso.

A fentolamina administrada por via subaracnóidea em ratos, nas doses de 10 e 20  $\mu\text{g}$ , apresentou características analgésicas na segunda hora após administração. Isso pode ser explicado por um predomínio do efeito modulador central sobre baixas doses do fármaco. Essas são incapazes de antagonizar o efeito da liberação noradrenérgica descendente, visto que com o aumento da dose esse antagonismo preponderou sem que fosse observada redução da sensibilidade (analgesia). Entretanto, a dose de 10  $\mu\text{g}$  administrada por via subaracnóidea apresentou efeito hiperálgico no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dia, assim como a dose de 20  $\mu\text{g}$  no primeiro, terceiro e quinto dia. A dose de 30  $\mu\text{g}$  só apresentou efeito hiperálgico no quinto dia após administração, o que sugere que nesse período, sem ação modulatória, o bloqueio dos receptores adrenérgicos com maior seletividade, possivelmente sobre os receptores alfa-2, promoveu maior sensibilidade e hiperalgesia.

Outros estudos evidenciaram a ocorrência de efeito analgésico na presença de estímulo dos receptores alfa-2, localizados na medula espinhal, por inibição da descarga neuronal.<sup>17,18</sup> Isso poderia explicar os resultados deste experimento, visto que doses maiores do antagonista adrenérgico fentolamina poderiam estimular também os receptores alfa-1, produzir efeito antagonista aos efeitos do estímulo dos receptores alfa-2 e potencializar o efeito adrenérgico sobre os receptores alfa-1.

A hipótese de que doses maiores do antagonista fentolamina poderiam estimular os receptores alfa-1 adrenérgicos e produzir efeito antagonista aos efeitos do estímulo dos receptores alfa-2 adrenérgicos e, em consequência, potencializar o efeito adrenérgico sobre os receptores alfa-1 adrenérgicos deve ser elucidada em novos estudos que comparem bloqueadores com maior seletividade pelos receptores alfa-1 adrenérgicos com doses altas de fentolamina.

## Conclusão

Diferentes doses de fentolamina por via subaracnóidea promovem diferentes efeitos sobre a sensibilidade à dor, possivelmente pela participação de diferentes subclasses de receptores alfa-adrenérgicos nas vias modulatórias da dor.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Budai D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biol Szegediensis*. 2000;44:21-38.

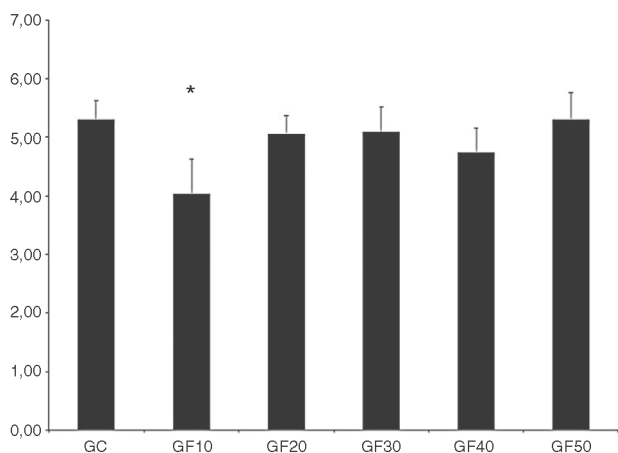
2. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Bonica's management of pain. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 73–152.
3. Mc Pherson GA. Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen Pharmacol*. 1993;24:275–81.
4. Pires OC, Ashmawi H, Constantino E, et al. Antagonistas serotoninérgico e noradrenérgico por via subaracnóidea aumentam a resposta algica em ratos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61:202–10.
5. D'Armour FE, Smith D. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1941;72:74–9.
6. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*. 1996;64:493–501.
7. Calejesan AA, Chang HC, Zhuo M. Spinal serotonergic receptors mediate of a nociceptive reflex by subcutaneous formalin injection into hindpaw in rats. *Brain Res*. 1998;798:46–54.
8. Liu RJ, Zhang RX, Qiao JT, et al. Interrelations of opioides with monoaminas in descending inhibition of nociceptive transmission at the spinal level: an immunocytochemical study. *Brain Res*. 1999;830:183–90.
9. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev*. 2004;46:295–309.
10. Mason P. Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol*. 2005;94:1659–63.
11. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101:8–16.
12. Obata H, Saito S, Sasaki M. Antiallodynic effect of intrathecaly administered 5-HT<sub>2</sub> agonists in rats with nerve ligation. *Pain*. 2000;90:173–9.
13. Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain*. 1990;40:229–38.
14. Doak GJ, Sawynok J. Formalin-induced nociceptive behavior and edema: involvement of multiple peripheral 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuroscience*. 1997;3:939–49.
15. Parada CA, Tambelli CH, Cunha FQ, et al. The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalina-induced nociception. *Neuroscience*. 2001;102:937–44.
16. Ashmawi HA, Chambergo FS, Palmeira CCA, et al. The effects of pirilamine and cimetidine and nociceptive flinching behavior in rats. *Anesth Analg*. 2003;97:541–6.
17. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:118–33.
18. Nociti JR, Serzedo PSM, Zuccolotto EB, et al. Dexmedetomidina associada a propofol em sedação durante anestesia local para cirurgia plástica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:198–208.



## ERRATA

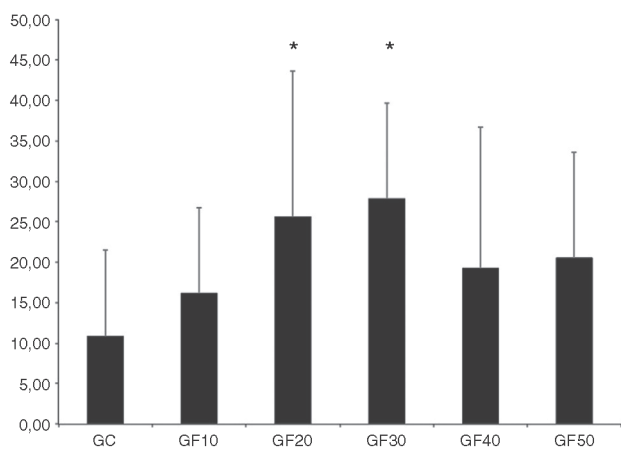
No artigo “Efeito hiperálgico da fentolamina, por via subaracnóideia, em ratos” [Rev Bras Anesthesiol.2015;65(2):111-116], as figuras foram mal posicionadas:

Onde se lê:



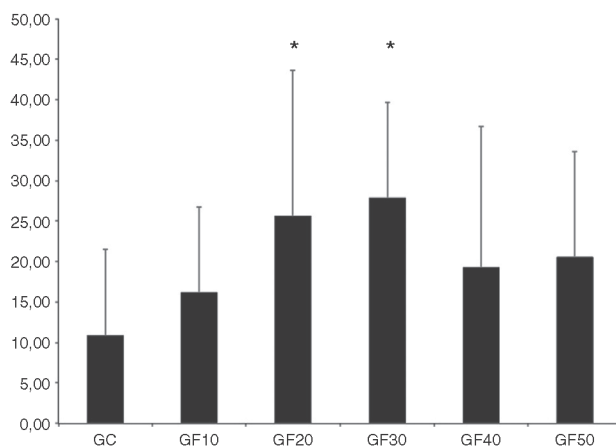
**Figura 1** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante a fase intermediária do teste da formalina, nos grupos estudados. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Leia-se:



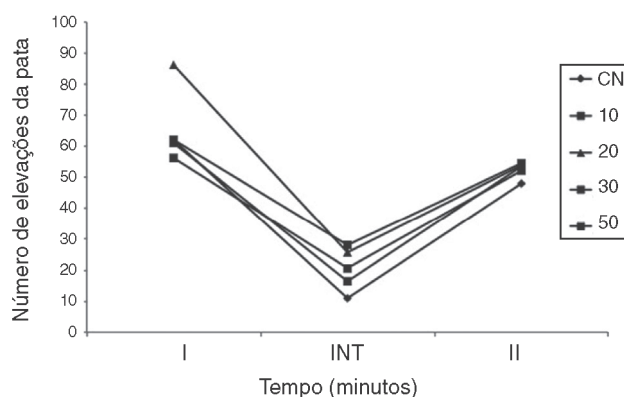
**Figura 1** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante a fase intermediária do teste da formalina, nos grupos estudados. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Onde se lê:



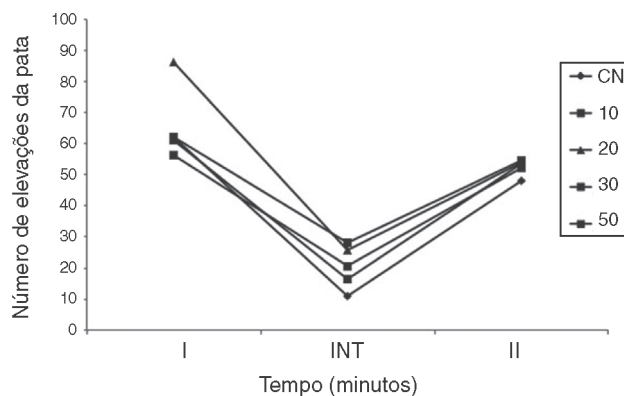
**Figura 2** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante todas as fases do teste da formalina, nos grupos estudados. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Leia-se:

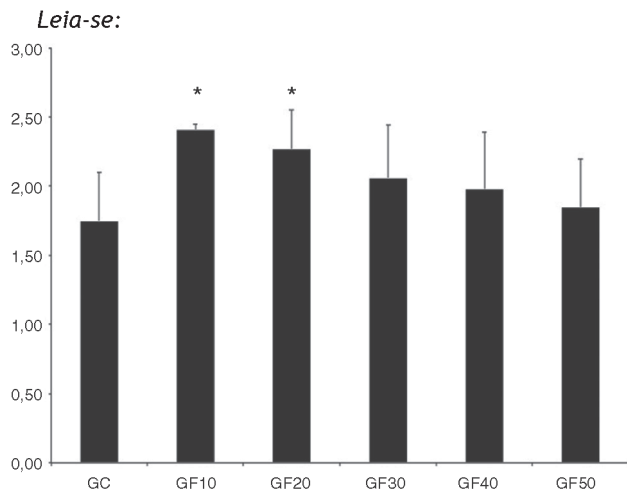


**Figura 2** Médias do número de elevações da pata dos animais, durante todas as fases do teste da formalina, nos grupos estudados.

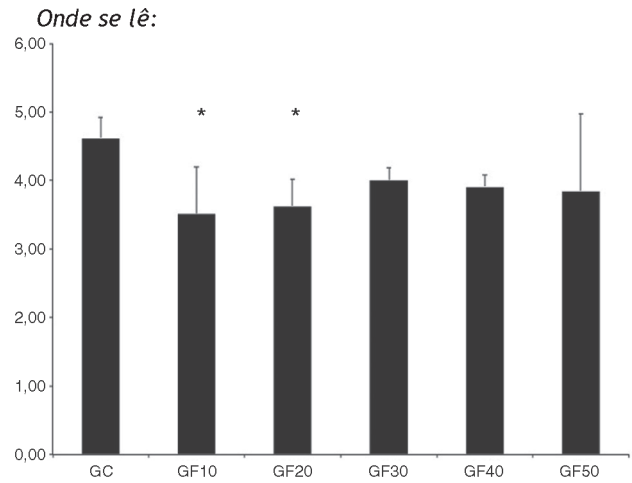
Onde se lê:



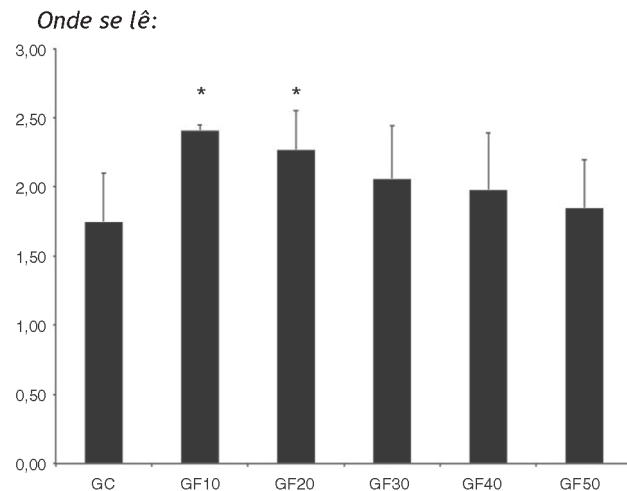
**Figura 3** Resposta aos filamentos de Von Frey na segunda hora após a administração da fentolamina subaracnóideia.



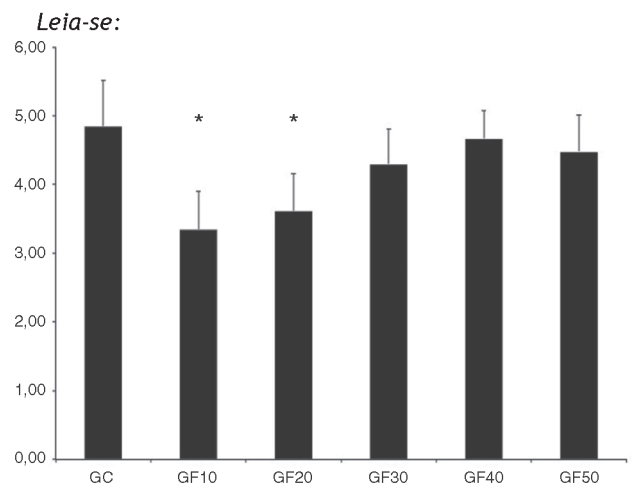
**Figura 3** Resposta aos filamentos de Von Frey na segunda hora após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



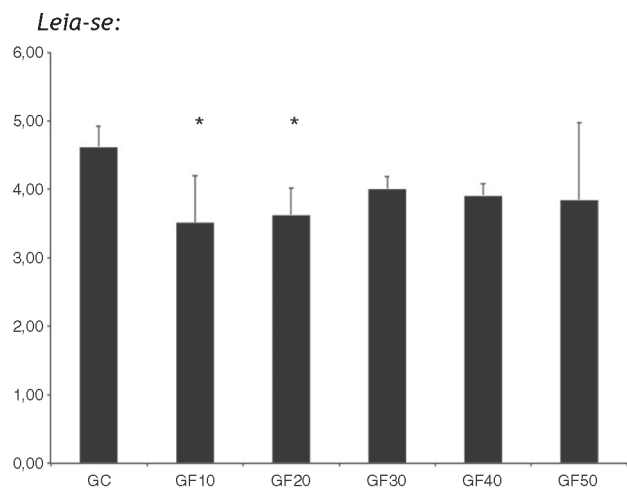
**Figura 5** Resposta aos filamentos de Von Frey no terceiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



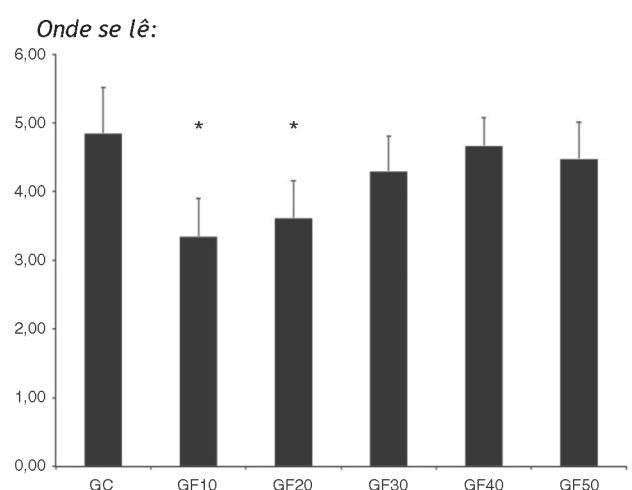
**Figura 4** Resposta aos filamentos de Von Frey no primeiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



**Figura 5** Resposta aos filamentos de Von Frey no terceiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



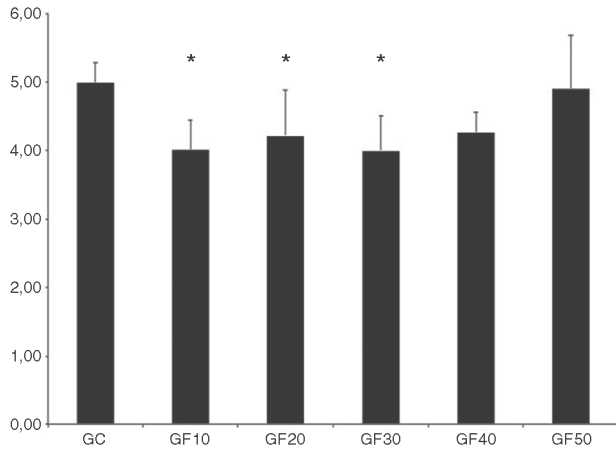
**Figura 4** Resposta aos filamentos de Von Frey no primeiro dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



**Figura 6** Resposta aos filamentos de Von Frey no quinto dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

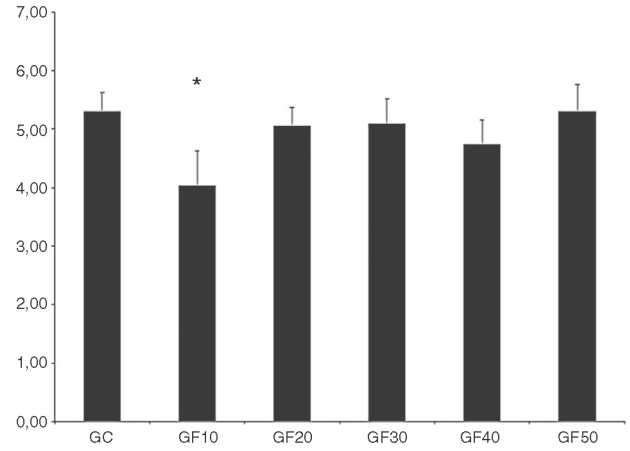


Leia-se:



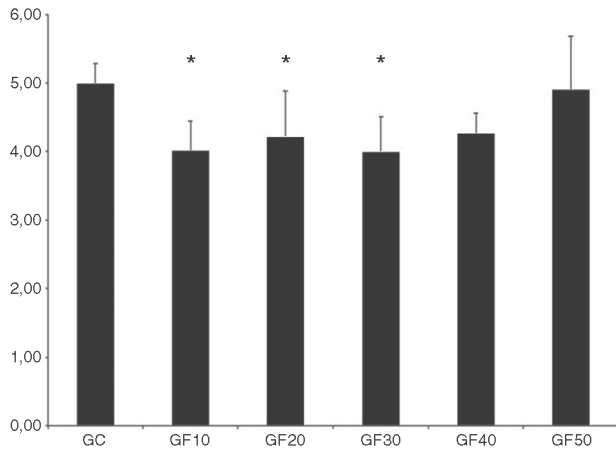
**Figura 6** Resposta aos filamentos de Von Frey no quinto dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Leia-se:



**Figura 7** Resposta aos filamentos de Von Frey no sétimo dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Onde se lê:



**Figura 7** Resposta aos filamentos de Von Frey no sétimo dia após a administração da fentolamina subaracnóidea. \*Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No artigo “Efeito hiperálgico da fentolamina, porvia subaracnóidea, em ratos” [Rev Bras Anestesiol.2015;65(2):111-116], na página 113, onde se lê:

Resultados  
Intensidade da dor avaliada pelo teste da fentolamina-modificado

Leia-se:  
Resultados  
Intensidade da dor avaliada pelo teste da formalina modificado