

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
RESIDENCIA EM AREA PROFISSIONAL DA SAUDE/MEDICINA
VETERINÁRIA**

**AÇÃO ANÁLGESICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA
PALMITOILETANOLAMIDA**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO

Felipe Ribeiro Botelho dos Santos

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

AÇÃO ANÁLGESICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA PALMITOILETANOLAMIDA

por

Felipe Ribeiro Botelho dos Santos

Monografia apresentada ao Programa de Residência em área profissional da saúde/medicina veterinária: Área de Concentração de Cirurgia e Anestesiologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Especialista em residência em área profissional da saúde/medicina veterinária: cirurgia e anestesiologia**

Orientador: Prof. André Vasconcelos Soares

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Residência em área profissional da saúde/medicina veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia de Especialização

**AÇÃO ANÁLGESICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA
PALMITOILETANOLAMIDA**

elaborada por
Felipe Ribeiro Botelho dos Santos

como requisito parcial para a obtenção do grau de
**Especialista em residência em área profissional da saúde/medicina
veterinária: cirurgia e anestesiologia**

COMISSÃO EXAMINADORA

Med. Vet. Profº Dr. André Vasconcelos Soares
(Presidente/Preceptor)

Med. Vet. Msc.: Liandra Cristina Vogel Portela (UFSM)

Med. Vet. Esp. Sabrina Bäumer (UFSM)

Santa Maria, 24 de março de 2014.

RESUMO

Monografia de Especialização
Residência em área profissional da saúde/Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

AÇÃO ANÁLGESICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA PALMITOILETANOLAMIDA

AUTOR: FELIPE RIBEIRO BOTELHO DOS SANTOS
ORIENTADOR: ANDRÉ VASCONCELOS SOARES
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 24 de março de 2014

A fisiologia e o controle da dor em pequenos animais são motivos de grande interesse para os médicos veterinários. Porém, sua avaliação ainda é realizada de maneira subjetiva podendo ser sub ou superestimada. Ela é uma resposta fisiológica geralmente associada a uma injúria tecidual. A falta de tratamento pode transformar um processo antes fisiológico em patológico, comprometendo a qualidade de vida dos animais. O controle da dor patológica é muito complexo, podendo ser refratário até mesmo aos opiodes mais potentes. Atualmente tem-se estudado o seu controle através de terapias não convencionais, como por exemplo, os compostos canabinoides endógenos. Entre esses compostos, a palmitoiletanolamida demonstrou possuir ação anti-inflamatória, analgésica, anti-hiperálgica e anti-alodínica em diversos modelos experimentais. Esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos de ação e sua utilização na medicina veterinária, como terapia adjuvante nos processos patológicos. Atualmente poucos estudos clínicos foram realizados, porém, resultados promissores trazem uma alternativa para o controle da dor em humanos e animais.

Palavras-chave: dor, canabinoide, pequenos animais, analgesia

ABSTRACT

Monograph of Expertise
Residency in professional healthcare/Veterinary Medicine
Federal University of Santa Maria, RS, Brazil

Analgesic and anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide

AUTHOR: FELIPE RIBEIRO BOTELHO DOS SANTOS
LEADER: ANDRÉ VASCONCELOS SOARES
Place and Date of Presentation: Santa Maria, March 24, 2014

The physiology and pain control in small animals are cause for great concern to veterinarians. However, pain evaluation in small animals is still performed in a subjective manner and may be under or overestimated. It is usually a physiological response associated with tissue injury. Lack of treatment can turn a physiological process in pathological compromising the life quality of pets. Controlling pathological pain is very complicated and can be refractory to even the most potent opioids. Currently it has been studied the control of pathological pain through non-conventional therapies, such as endogenous cannabinoid compounds. Among these compounds, palmitoylethanolamide has shown anti-inflammatory, analgesic, anti-hyperalgesic and anti-allodynic activity in several experimental models. This review aims to describe the mechanisms of action and use in veterinary medicine as adjunctive therapy in pathologic processes. Currently few clinical studies have been conducted, however, promising results provide an alternative for pain control in humans and animals.

Keywords: pain, cannabinoid, small animals, analgesia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 ARTIGO CIENTÍFICO	09
2.1 Resumo	09
2.2 Abstract	10
2.3 Introdução	10
2.4 Desenvolvimento	11
2.5 Fisiologia da dor e mecanismo de ação	13
2.6 Conclusão	19
2.7 Referências	20
3 CONCLUSÃO	25
4 REFERÊNCIAS	26
5 ANEXO 1 – Normas do periódico <i>CIÊNCIA RURAL</i>.....	27

1 INTRODUÇÃO

A dor foi definida pela primeira vez em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com dano tecidual real ou potencial (BONICA, 1990) e sua compreensão envolve conhecimentos nas áreas de anatomia, fisiologia, patologia e farmacologia.

Ela foi reconhecida como o 5º sinal vital em 1996 pela Sociedade Americana de Dor, devendo ser adequadamente tratada, pois além do compromisso ético com o paciente, promoverá um grande benefício ao mesmo. Os animais que não recebem tratamento analgésico adequado no período pós-operatório podem apresentar retardo na cicatrização da ferida cirúrgica, depressão do sistema imunológico predispondo a infecções, entre outros (PISERA, 2005).

O tratamento inadequado pode ocasionar o surgimento de um processo crônico, de difícil resolução e reduzir consideravelmente a qualidade de vida do paciente (PISERA, 2005). O seu tratamento muitas vezes pode ser refratário até mesmo para os opioides mais potentes devido a alterações da neuroplasticidade de nervos periféricos e do sistema nervoso central (PETROSINO et al., 2007).

Atualmente, o sistema endocanabinoide surgiu como uma nova estratégia para o manejo da dor crônica. Pesquisas identificaram a ação anti-inflamatória e analgésica dos receptores canabinoides e de substâncias endocanabinoides. (CONSOLE-BRAM et al., 2012).

Em modelos experimentais, os endocanabinoide Anandamida (AEA) e Palmitoiletanolamida (PEA) foram eficazes no tratamento da dor aguda causada por estímulos químicos, mecânicos e térmicos (GUINDON e BEAULIEU, 2006). Outros

estudos demonstraram também a eficácia no tratamento da dor crônica de origem neuropática e inflamatória (GUINDON et al., 2006)

Atualmente diversos estudos clínicos demonstram o potencial terapêutico da PEA no tratamento da dor e da inflamação, de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson e na prevenção de lesão secundária após trauma cranioencefálico em ratos (DIMARZO & SKAPER, 2013).

Diante do exposto, esta revisão tem como objetivo aprofundar/divulgar os mecanismos de ação da palmitoiletanolamida discorrendo sobre seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, bem como, sua utilização na medicina veterinária com o intuito de minimizar os efeitos deletérios da dor.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

Ação analgésica e anti-inflamatória da palmitoiletanolamida

Analgesic and anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide

Felipe Ribeiro Botelho dos Santos¹ André Vasconcelos Soares²

- REVISÃO DE LITERATURA -

RESUMO

A fisiologia e o controle da dor em pequenos animais são motivos de grande interesse para os médicos veterinários. A falta de tratamento pode transformar um processo antes fisiológico em patológico, comprometendo a qualidade de vida dos animais. Atualmente tem-se estudado o controle da dor patológica através de terapias não convencionais, como por exemplo, os compostos canabinoides endógenos. Entre esses compostos, a palmitoiletanolamida demonstrou possuir ação anti-inflamatória, analgésica, anti-hiperálgica e anti-alodínica em diversos modelos experimentais. Esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos de ação e sua utilização na medicina veterinária, como terapia adjuvante nos processos patológicos. Atualmente poucos estudos clínicos foram realizados, porém, resultados promissores trazem uma alternativa para o controle da dor em humanos e animais.

Palavras-chaves: dor, canabinoide, pequenos animais, analgesia

¹Programa Residência em Área Profissional de Saúde-Medicina Veterinária: Cirurgia e Anestesiologia - Universidade Federal de Santa Maria(UFSM)- RS,Brasil

² Professor Doutor do Departamento de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil; Av. Roraima, 1000 – 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil; e-mail: decovas@hotmail.com.br; *Autor para correspondência

1

2 **ABSTRACT**

3 The physiology and pain control in small animals are cause for great concern to
4 veterinarians. Lack of treatment can turn a physiological process in pathological
5 compromising the life quality of pets. Currently it has been studied the control of pathological
6 pain through non-conventional therapies, such as endogenous cannabinoid compounds.
7 Among these compounds, palmitoylethanolamide has shown anti-inflammatory, analgesic,
8 anti-hyperalgesic and anti-allodynic activity in several experimental models. This review aims
9 to describe the mechanisms of action and use in veterinary medicine as adjunctive therapy in
10 pathologic processes. Currently few clinical studies have been conducted, however, promising
11 results provide an alternative for pain control in humans and animals.

12 **Keywords:** pain, cannabinoid, small animals, analgesia

13

14 **INTRODUÇÃO**

15 A dor é uma experiência sensorial frequentemente associada a um dano tecidual ou de
16 tecido nervoso, sendo por si só considerada um estímulo nocivo, o que significa que ela é
17 prejudicial ou potencialmente prejudicial aos tecidos (MUIR, 2009).

18 Além disso, a dor pode ser classificada como fisiológica ou patológica, sendo que a
19 dor fisiológica se manifesta através de uma resposta protetora, geralmente considerada como
20 aguda, de curta duração e cujo valor adaptativo é preventivo. Esse tipo de dor está associado a
21 lesões teciduais, por exemplo, em procedimentos cirúrgicos e seu tratamento é amplamente
22 conhecido (PISERA, 2005). No caso da dor patológica, esta pode ser dividida em inflamatória
23 e neuropática e se manifesta durante meses a anos sem apresentar valor adaptativo, podendo

1 desencadear fenômenos como dor espontânea, hiperalgesia e finalmente a alodinia. Esse tipo
2 de dor está associado a processos inflamatórios crônicos, neoplasias e lesões ou doenças
3 degenerativas de nervos periféricos ou do sistema nervoso central, tendo impacto direto na
4 qualidade de vida do animal e cujo tratamento é mais difícil (PISERA, 2005).

5 Atualmente, em modelos experimentais para dor neuropática e inflamatória, os
6 endocanabinoides demonstraram possuir eficácia analgésica e anti-inflamatória (GUINDON
7 et al., 2006), dentre estes destaca-se a palmitoiletanolamida, uma amida de ácido graxo
8 endógena presente nas plantas e nos animais, capaz de minimizar o processo inflamatório e
9 produzir analgesia para o animal, contudo com poucos estudos elucidando os seus
10 mecanismos de ação.

11 Frente a este contexto, vislumbra-se a necessidade de aprofundar/divulgar os
12 mecanismos de ação da palmitoiletanolamida discorrendo sobre seus efeitos anti-
13 inflamatórios e analgésicos, bem como, a utilização do fármaco na medicina veterinária, a fim
14 de minimizar os efeitos deletérios da dor com objetivo de melhorar a qualidade de vida dos
15 animais.

16 **DESENVOLVIMENTO**

17 A dor foi definida pela primeira vez em 1986, pela Associação Internacional para o
18 Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com
19 dano tecidual real ou potencial (BONICA, 1990) e sua compreensão envolve conhecimentos
20 nas áreas de anatomia, fisiologia, patologia e farmacologia.

21 Os conhecimentos em farmacologia proporcionaram o desenvolvimento de fármacos
22 analgésicos e anti-inflamatórios capazes de prevenir e tratar a dor. Entre eles pode-se citar os
23 anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroides, opioides, glicocorticoides, antagonistas
24 dos receptores NMDA e os α_2 -agonistas. Porém, essas classes de fármacos atuam

1 principalmente na dor aguda (KLAUMANN et al., 2008). Já o tratamento da dor crônica
2 muitas vezes pode ser refratário até mesmo para os opioides mais potentes, como a morfina,
3 devido a alterações da neuroplasticidade de nervos periféricos e do sistema nervoso central
4 (PETROSINO et al., 2007).

5 O sistema endocanabinoide surgiu recentemente como uma nova estratégia terapêutica
6 para o manejo da dor crônica. Pesquisas identificaram a ação anti-inflamatória e analgésica
7 dos receptores canabinoides e de substâncias endocanabinoides, entre eles a
8 palmitoiletanolamida (CONSOLE-BRAM et al., 2012).

9 A palmitoiletanolamida (N-palmitoiletanolamida ou PEA) é uma amida de ácido graxo
10 endógena pertencente à classe da N-aciletanolamida. A descoberta dessa classe ocorreu na
11 década de 1940, quando COBURN & MOORE (1943) suplementaram a dieta de crianças
12 carentes com gema de ovo em pó prevenindo assim a febre reumática. Porém, somente em
13 1957 KUEHL et al. (1957) isolaram a palmitoiletanolamida e comprovaram sua ação anti-
14 inflamatória.

15 Na década de 1970 na Checoslováquia, ensaios clínicos com o Impulsin®³, nome
16 comercial da PEA, reduziram a gravidade e a duração dos sintomas da infecção pelo vírus da
17 influenza (MASEK et al., 1974), sendo então utilizadas no tratamento das doenças
18 respiratórias agudas.

19 Contudo, os estudos a respeito da PEA foram abandonados devido à dificuldade no
20 entendimento de seu mecanismo de ação, retornando apenas na década de 1990, quando
21 LEVI-MONTALCINI & ALOE (1993) propuseram que a PEA seria uma substância
22 reguladora endógena do processo inflamatório. Outro fator que contribuiu para a pesquisa do

³ SPOFA, United Pharmaceutical Works, Prague, CS

1 mecanismo de ação da PEA foi a descoberta dos receptores canabinoídes (DEVANE et al.,
2 1988) e a identificação da Anandamida (AEA), uma amida de ácido graxo com ação
3 canabinoide mimética (DEVANE et al., 1992).

4 Em modelos experimentais, a Anandamida foi eficaz no tratamento da dor aguda
5 causada por estímulos químicos, mecânicos e térmicos (GUINDON e BEAULIEU, 2006).
6 Outros estudos demonstraram também a eficácia no tratamento da dor crônica de origem
7 neuropática e inflamatória (GUINDON et al., 2006), dessa forma introduzindo uma nova
8 alternativa na terapia analgésica e anti-inflamatória.

9 Atualmente diversos estudos clínicos demonstram o potencial terapêutico da PEA no
10 tratamento da dor e da inflamação, de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e
11 Parkinson e na prevenção de lesão secundária após trauma cranioencefálico em ratos
12 (DIMARZO & SKAPER, 2013).

13

14 **FISIOLOGIA DA DOR E MECANISMO DE AÇÃO**

15 A fisiologia da dor é um processo complexo, que envolve o reconhecimento e a
16 interpretação de um estímulo nocivo pelo sistema nervoso. Os estímulos nocivos externos são
17 reconhecidos por receptores nociceptivos e transferidos para o sistema nervoso central através
18 de potenciais de ação. Os receptores nociceptivos são classificados de acordo com o tipo de
19 fibra nervosa que transmite a informação ao sistema nervoso central (MUIR, 2009;
20 FANTONI & MASTROCINQUE, 2010).

21 As fibras nervosas A- δ são mielinizadas e de baixo limiar, responsáveis pelas
22 qualidades de dor lancinante e penetrantes geralmente associadas com a dor aguda. As fibras
23 nervosas C são amielinizadas e de alto limiar, responsáveis pela transmissão de estímulos

1 ligados a lesão tecidual e a inflamação. A atividade desses receptores é modulada por diversos
2 mediadores presentes nos tecidos e liberados após a lesão tecidual inicial (MUIR, 2009;
3 FANTONI & MASTROCINQUE, 2010).

4 As principais células inflamatórias são: os linfócitos, neutrófilos, mastócitos e
5 macrófagos. Estas liberam inúmeros mediadores como ATP, prostaglandinas, bradicininas,
6 citocinas (interleucina 1 e fator de necrose tumoral α) e a degranulação de mastócitos aumenta
7 a concentração local de serotonina e histamina. Os receptores nociceptivos são sensibilizados
8 por esses mediadores reduzindo o limiar algico resultando na hiperalgesia e alodinia (MUIR,
9 2009; FANTONI & MASTROCINQUE, 2010).

10 Nesse contexto, LEVI-MONTALCINI & ALOE (1993) formularam o conceito de
11 Autacóide Antagonista no Local da Injúria (ALIA), um mecanismo de controle endógeno do
12 processo inflamatório do qual as N-aciletanolamidas fazem parte, incluindo a
13 palmitoiletanolamida.

14 MAZZARI et al. (1996) comprovou o efeito anti-inflamatório in vivo da PEA,
15 impedindo a degranulação de mastócitos e por consequência inibindo a liberação de
16 mediadores inflamatórios, como citocinas (IL-1 β e TNF- α) e histamina, e mediadores de
17 hiperalgesia, como as bradicininas, neuropeptídeos e fator de crescimento nervoso
18 (JONHSON, 1992).

19 Em 2001, SCARAMPELLA et al. testaram o tratamento com Palmidrol⁴, um
20 análogo da palmitoiletanolamida, em gatos com granuloma eosinofílico e placa eosinofílica
21 com o intuito de diminuir o processo inflamatório deflagrado por mastócitos. Os resultados
22 obtidos mostraram que não houve redução significativa no número de mastócitos, porém,

⁴ INNOVET, Milan, IT

1 através da densitometria comprovou-se aumento significativo na densidade granular. E em
2 67% dos animais ocorreu diminuição dos sinais clínicos e no tamanho das lesões.

3 Em 2011, De FILIPPIS et al. comprovaram a ação analgésica da palmitoiletanolamida
4 na inflamação crônica granulomatosa em ratos. A PEA impediu a degranulação de mastócitos
5 e a liberação de fator de crescimento nervoso, responsável pela sensibilização periférica e
6 desenvolvimento da hiperalgesia. A PEA também foi eficaz na redução da liberação da
7 histamina, da prostaglandina D2 e do fator de necrose tumoral α em cães desafiados
8 imunologicamente por anticorpos anti-IgE (CERRATO et al., 2010).

9 O potencial de ação enviado ao SNC é então modulado (amplificado ou suprimido) na
10 medula espinhal. No corno dorsal da medula encontram-se os neurônios que recebem a
11 informação e transmitem ao cérebro, no corno ventral estão os neurônios motores
12 responsáveis pelo controle da função muscular (MUIR, 2009).

13 Diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos
14 terminais dos neurônios no corno dorsal da medula, onde exercem importante papel na
15 modulação da transmissão nociceptiva. Entre tais substâncias destacam-se os aminoácidos
16 excitatórios (glutamato e aspartato) e inibitórios (ácido γ -aminobutírico e glicina) e diversos
17 outros neurotransmissores: substância P, neuropeptídeos Y, somatostatina, neurocinina A
18 (NKA), neurocinina B (NKB), peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina(CGRP),
19 óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), endorfinas e monoaminas (serotonina e
20 norepinefrina) (HELLYER & ROBERTSON, 2013).

21 O processamento e o reconhecimento dos potenciais de ação modulados ocorrem em
22 áreas específicas do cérebro. O tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e o sistema de
23 ativação reticular são responsáveis pela localização da dor, sua intensidade, bem como os
24 aspectos afetivos e cognitivos (PISERA, 2005). Entre os núcleos que originam as vias

1 descendentes moduladoras, destacam-se a substância periaquedutal cinzenta (PAG) e o núcleo
2 magno da rafe. Esses núcleos são responsáveis pela liberação de neurotransmissores, como as
3 endorfinas, que inibem a transmissão em vias da dor diretamente no corno dorsal da medula
4 espinhal (HELLYER & ROBERTSON, 2013). Atualmente tem-se estudado a atividade de
5 outro grupo de neurotransmissores: os endocanabinoides.

6 O sistema canabinoide tem esse nome devido à ativação pelo $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol
7 ($\Delta 9$ -THC) encontrado na planta *Cannabis sativa* (RAWDAN et al., 2008). É formado pelos
8 receptores canabinoides (CB) e os seus ligantes endógenos. O receptor CB1 foi identificado
9 por DEVANE et al. (1988) e está localizado no sistema nervoso central, mais precisamente no
10 córtex cerebral, cerebelo, hipotálamo e no corno dorsal da medula espinhal (BONFÁ et al.,
11 2008). Sua função é a de modular a liberação de neurotransmissores como a noradrenalina e o
12 glutamato na fenda sináptica.

13 O receptor CB2 foi identificado por MUNRO et al. (1993) sendo encontrado
14 principalmente nas células do sistema imunológico (linfócitos, macrófagos e mastócitos) e no
15 sistema nervoso periférico e em menor número no cérebro e na medula espinhal (PIOMELLI
16 & SASSO, 2014).

17 Os ligantes endógenos pertencem à classe das N-aciletanolamidas, sendo os mais
18 conhecidos atualmente: a Anandamida (AEA) e o 2-Araquidonoil glicerol (2-AG). A
19 Palmitoiletonalamida (PEA) apesar de não possuir grande afinidade pelos receptores
20 canabinoides promove o aumento na concentração da AEA, potencializando assim a sua ação
21 (DI MARZO, 2007).

22 Os receptores canabinoides se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às
23 proteínas-G e atuam por meio da inibição da enzima adenilato ciclase (AC). O aumento do
24 cálcio intracelular é fator desencadeante para que os endocanabinoides se liguem aos
25 receptores, após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem

1 a inibição da AC e a abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e
2 fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na liberação de
3 neurotransmissores (CHIURCHIÙ, 2014).

4 Os endocanabinoides não são armazenados em vesículas intracelulares, porém, são
5 produzidos de acordo com a demanda a partir de fosfolipídios da membrana. O fosfolipídio é
6 conjugado ao ácido graxo formando a fosfatidiletanolamina (PE), reação catalisada pela N-
7 aciltransferase (NAT), gerando o precursor N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE).
8 Dependendo do ácido graxo conjugado será formado um endocanabinoide diferente, no caso
9 da PEA é o ácido palmítico e no caso da AEA é o ácido araquidônico. A segunda etapa
10 consiste na clivagem da NAPE pela fosfolipase D (PLD), gerando a PEA ou AEA no meio
11 intracelular. Eles são rapidamente metabolizados pela amidohidrolase de ácidos graxos
12 (FAAH) em ácido graxo e etanolamina (LOVERME et al., 2005).

13 Dessa forma, foi proposto um terceiro mecanismo de ação para a PEA. Uma vez no
14 meio intracelular, ela competiria com a AEA pela FAAH, enzima responsável pela
15 metabolização dos endocanabinodes, aumentando a afinidade e a concentração da AEA (DI
16 MARZO et al., 2007).

17 Com o intuito de avaliar as propriedades analgésicas da PEA Costa et al. (2008)
18 utilizaram o modelo experimental de dor neuropática através da constrição do nervo ciático
19 em ratos. Nesse estudo, a PEA foi administrada na dose de 10 mg/kg pela via intraperitoneal
20 uma vez ao dia, durante sete dias sendo a primeira dose aplicada 24 horas após a realização
21 do procedimento cirúrgico. Os animais com constrição apresentaram diminuição do limiar do
22 reflexo de retirada ao estímulo térmico e ao estímulo mecânico com filamentos de von Frey.

23 Com uma única dose de PEA os animais apresentaram limiar muito próximo ao do
24 grupo controle, atingindo efeito máximo aos 90 minutos após a aplicação, com duração de
25 180 minutos. No oitavo dia, após o tratamento com a PEA, os animais apresentaram aumento

1 do limiar térmico e mecânico, demonstrando a analgesia proporcionada nessa modalidade de
2 dor.

3 Ainda no meio intracelular, foi descoberta a capacidade da PEA em se ligar a
4 receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR- α) encontrados no núcleo celular,
5 que tem como função a regulação e expressão de determinados genes (MATTACE RASO et
6 al., 2013). Esses receptores são encontrados no corno dorsal da medula espinhal, em
7 macrófagos e outras células do sistema imune. Sua ação anti-inflamatória ocorre pela inibição
8 da expressão de receptores ou de enzimas, como a óxido nítrico sintetase e a ciclooxigenase 2
9 (COX-2), bem como a de inúmeras citocinas inflamatórias, como a interleucina-1h,
10 prostaglandina E2 (PGE2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (PIOMELLI & SASSO,
11 2014).

12 Um estudo clínico em mulheres com dor pélvica crônica causada por endometriose foi
13 conduzido recentemente (INDRACCOLO & BARBIERI, 2010). O tratamento foi realizado
14 com a PEA administrada por via oral duas vezes ao dia durante 90 dias, totalizando 400
15 mg/dia. Ocorreu redução no escore de dor relatado pelas pacientes de 75 para 35 ao final dos
16 90 dias de tratamento. A diminuição no uso de analgésicos ao final do experimento foi de
17 aproximadamente 82%. Fato importante foi a ausência de efeitos colaterais decorrentes do
18 tratamento.

19 Apesar de uma amostragem baixa (quatro pacientes), os resultados se mostraram
20 bastante promissores, porém mais estudos são necessários tanto em humanos como em
21 animais para garantir maior segurança e ausência de efeitos colaterais no uso da PEA.

22

23

24

25

1 **CONCLUSÃO**

2

3 Por se tratar de uma substância endógena a PEA apresenta limitados efeitos adversos.
4 Ela também possui ação anti-inflamatória e analgésica desencadeadas por diferentes
5 mecanismos de ação, prevenindo a degranulação de mastócitos e por consequência
6 diminuindo o dano tecidual nos processos inflamatórios. Sua atividade no sistema
7 canabinoide demonstrou também, ação analgésica, anti-hiperalgésica e anti-alodínica em
8 modelos experimentais de dor neuropática em animais.

9 Embora estudos clínicos sejam necessários para fundamentar a utilização da PEA e do
10 sistema endocanabinoide como terapias antálgicas, as pesquisas atuais apresentam resultados
11 promissores, trazendo uma alternativa para o controle da dor e, por conseguinte
12 proporcionando melhor qualidade de vida para os humanos e animais.

13

1 REFERÊNCIAS

- 2 ALOE, L.; LEON, A.; LEVI-MONTALCINI, R. A proposed autacoid mechanism controlling
3 mastocyte behaviour. **Agents Actions**. v.39, n. ,p.C145–147, 1993.
- 4 BONICA, J.J. Definition and taxonomy of pain. In: BONICA, JJ. **The Management of Pain**,
5 2. ed, Philadelphia: LEA & FEBIGER, 1990. Cap. 2 ,p.18–27.
- 6 BONFÁ, L.; DE OLIVEIRA R.C.; VINAGRE, T.S.A.; DE FIGUEIREDO N.V. Uso de
7 canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**.
8 V. 58, n. 3, p. 267-279, 2008.
- 9 CERRATO, S., BRAZIS, P., DELLA VALLE, M.F., MIOLO, A., PUIGDEMONT, A.
10 Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF α
11 release from canine skin mast cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**.
12 v.133, p.9–15, 2010.
- 13 CHIURCHIÙ, V.; LANUTI, M.; CATANZARO, G.; FEZZA, F.; RAPINO, C.;
14 MACCARRONE, M. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human
15 macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor.
16 **Atherosclerosis**. v. 223, n. 1, p. 55-63, 2014.
- 17 COBURN, A.; MOORE, L. Nutrition as a conditioning factor in the rheumatic state.
18 **American Journal of Diseases of Children**. v.65, n.5, p. 744-756,1943.
- 19 CONSOLE-BRAM, L.; MARCU, J.; ABOOD, M. E. Cannabinoid receptors: nomenclature
20 and pharmacological principles. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological**
21 **Psychiatry**. V.38, n.1, p.4-15, 2012.
- 22 COSTA, B.; COMELI, F.; BETTONI, I.; COLLEONI, M.; GIAGNONI, G. The endogenous
23 fatty acidamide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a

- 1 murine model of neuropathic pain: involvement of CB₁, TRVP1 and PPAR γ receptors and
2 neurotrophic factors. **PAIN**. v. 139, p. 541-550, 2008.
- 3 DE FILIPPIS, D.; LUONGO, L.; CIPRIANO, M.; PALAZZO, E.; PIA CINELLI, M.;
4 NOVELLIS, V.; MAIONE, S.; IUVONE, T. Palmitoylethanolamide reduces
5 granulomainsduced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. **Molecular**
6 **Pain**. v.7, n. 3,2011.
- 7 DEVANE, W.A.; DYSARZ III F.A.; JOHNSON, M.R.; MELVIN, L.S.; HOWLETT, A.C.
8 Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular**
9 **Pharmacology**. v.34, n. 5 , p.605–13, 1988.
- 10 DEVANE, W.A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G.; STEVENSON, L.A.;
11 GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECHOULAM, R.
12 Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**
13 258 (5090), 1946–1949, 1992.
- 14 DI MARZO V.; SKAPER S.D. Editorial: palmitoylethanolamide: biochemistry,
15 pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator. **CNS &**
16 **Neurological Disorders-Drug Targets**. v.12, p.4–6, 2013.
- 17 FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor Aguda.
18 In: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ed. São Paulo:
19 Roca, 2010. Cap. 35 ,p.521-544.
- 20 GUINDON, J.; BEAULIEU, P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide,
21 ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain.
22 **Neuropharmacology**. v. 50, n. 7 , p.814–823, 2006.
- 23 GUINDON, J.; DE LEAN, A.; BEAULIEU, P. Local interactions between anandamide, an
24 endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and
25 inflammatory pain. **Pain**. v.121, p.85–93, 2006.

- 1 HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A. Pain and Its Management. In: TRANQUILLI, WJ;
2 THURMON, JC; GRIMM, KA. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**,
3 4 ed., Blackwell Publishing, 2007. Cap. 4, p.31-60.
- 4 INDRACCOLO, U.; BARBIERI, F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination
5 on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary observations. **European**
6 **Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 150, p. 76-79, 2010
- 7 JOHNSON, D.; KRENGER, W. Interactions of mast cells with the nervous system—recent
8 advances. **Neurochemical Research**. v. 17, p.939–951, 1992. doi:[10.1007/BF00993271](https://doi.org/10.1007/BF00993271)
- 9 KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da Dor. **Archives of**
10 **Veterinary Science**, v.13, p.1-12, 2008.
- 11 KUEHL, F.A.; JACOB, T.A.; GANLEY, O.H.; ORMOND, R.E.; MEISINGER, M.A.P. The
12 identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory
13 agent. **Journal of the American Chemical Society** . v.79, n.20 p.5577–5578, 1957.
- 14 LOVERME, J.; LA RANA, G.; RUSSO, R.; CALIGNANO, A.; PIOMELLI, D. The search
15 for the palmitoylethanolamide receptor. **Life Sciences**. v. 77, n. 14, p. 1685-1698, 2005
- 16 MASEK, K., PERLIK, F., KLIMA, J., KAHLICH, R. Prophylactic efficacy of N-2-
17 hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory tract infections. **European Journal**
18 **of Clinical Pharmacology**. v.7, n.6, p.415–419, 1974.
- 19 MATTACE RASO, G.; SIMEOLI, R.; RUSSO, R.; SANTORO, A.; PIROZZI, C.; VILLA
20 BIANCA, R. E.; MITIDIERI, E.; PACIELLO, O.; PAGANO, T. B.; SALVATORE
21 OREFICE, N.; MELI, R.; CALIGNANO, A. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney
22 from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress.
23 **Pharmacological Research**.v.76, p.67– 76, 2013.

- 1 MAZZARI, S.; CANELLA, R.; PETRELLI, L.; MARCOLONGO, G.; LEON, A. N-(2-
2 hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory
3 hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. **European Journal of Pharmacology**.
4 v.300, p.227–236, 1996.
- 5 MUIR III, W. W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W.
6 **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet,
7 2009. Cap.2 ,p.13-41.
- 8 MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral
9 receptor for cannabinoids. **Nature**. v.365, p.61–65, 1993.
- 10 PETROSINO, S.; PALAZZO, E.; DE NOVELLIS V.; BISOGNO T.; ROSSI F.; MAIONE
11 S.; DI MARZO V. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic
12 rats. **Neuropharmacology**. v.52, n.2, p.415-422, 2007.
- 13 PIOMELLI, D. The endocannabinoid system: a drug discovery perspective. **Current**
14 **Opinion in Investigational Drugs**, v. 6, n. 7, p. 672-679, 2005.
- 15 PIOMELLI, D.; SASSO, O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators.
16 **Nature Neuroscience**. v. 17, n. 2, p. 164-174, 2014
- 17 PISERA, D. Fisiologia da Dor. In: OTERO, P. **Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos**
18 **Animais**. Interbook: São Caetano do Sul, 2005. Cap. 3 ,p. 30-73.
- 19 RADWAN, M.M.; ROSS, S.A.; SLADE, D.; AHMED, S.A.; ZULFIQAR, F.; ELSOHLY,
20 M.A. Isolation and characterization of new cannabis constituents from a high potency variety.
21 **Planta Medica**. v.74, p.267–72, 2008.
- 22 RE, G.; BARBERO, R.; MIOLO, A.; DI MARZO, V. Palmitoylethanolamide,
23 endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue
24 inflammation and pain: Potential use in companion animals. **The Veterinary Journal**. v.173,
25 p.21–30, 2007.

1 SCARAMPELLA, F.; ABRAMO, F.; NOLI, C. Clinical and histological evaluation of an
2 analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comicronized Palmidrol INN) in cats with
3 eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. **Veterinary Dermatology**. v.
4 12, p.29–39, 2001.

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

3 CONCLUSÃO

De acordo com o exposto, a palmitoiletanolamida apresenta ação analgésica, anti-inflamatória, anti-hiperálgica e anti-alodínica por diversos mecanismos de ação. Ela atua no controle da degranulação de mastócitos, inibindo a liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios, prevenindo assim a sensibilização dos nervos periféricos.

Sua atividade no sistema canabinoide, promovendo o aumento dos canabinoides endógenos previne a sensibilização central, atuando nas vias descendentes do controle da dor. Tornando-se uma alternativa para o manejo da dor patológica em humanos e animais.

Embora sejam necessários maiores estudos clínicos que comprovem a ausência de efeitos colaterais e sua eficácia analgésica, resultados promissores indicam o surgimento de uma nova terapia antálgica para o futuro.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONICA, J.J. Definition and taxonomy of pain. In: BONICA, JJ. **The Management of Pain**, 2. ed, Philadelphia: LEA & FEBIGER, 1990. Cap. 2 ,p.18–27.

CONSOLE-BRAM, L.; MARCU, J.; ABOOD, M. E. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. V.38, n.1, p.4-15, 2012.

DI MARZO V.; SKAPER S.D. Editorial: palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets**. v.12, p.4–6, 2013.

GUINDON, J.; BEAULIEU, P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide,

PETROSINO, S.; PALAZZO, E.; DE NOVELLIS V.; BISOGNO T.; ROSSI F.; MAIONE S.; DI MARZO V. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. **Neuropharmacology**. v.52, n.2, p.415-422, 2007.

PISERA, D. Fisiologia da Dor. In: OTERO, P. **Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Interbook: São Caetano do Sul, 2005. Cap. 3 ,p. 30-73.

5 ANEXO 1 – Normas do periódico *CIÊNCIA RURAL*

Normas para publicação

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via [eletrônica](#) e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

4. A revisão bibliográfica (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

5. A nota (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests ***Tribolium confusum*** (Coleoptera: Tenebrionidae), ***Tenebrio molitor*** (Coleoptera: Tenebrionidae), ***Sitophilus granarius*** (Coleoptera: Curculionidae) and ***Plodia interpunctella*** (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de ***Sitophilus oryzae*** (L.), ***Cryptolestes ferrugineus*** (Stephens) e ***Oryzaephilus surinamensis*** (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência**

Rural , Santa Maria (**Cidade opcional**), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes,

Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

11. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

13. Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).

14. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

15. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

16. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.