

Resumos selecionados do 47º Congresso da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental, realizado em Águas de Lindóia, Brasil**1. Caracterização farmacológica de tratamento concentrado de óleo de peixe em modelo experimental de dor neuropática**

Ácidos graxos ômega 3 poli-insaturados são bem conhecidos pela sua capacidade imunomoduladora, mas observou-se que estes ácidos também atuam na melhora da dor neuropática. Neste trabalho, utilizaram camundongos submetidos ao ligamento do nervo ciático parcial, na pata esquerda, como modelo experimental de dor neuropática. Dois protocolos de tratamento foram empregados: tratamento oral diário iniciada no quinto dia após a cirurgia e tratamento oral diário iniciado antes da cirurgia. Os animais foram tratados com óleo de peixe (4,6 g/kg e 2,3 g/kg), substância rica em ômega 3, ou gabapentina (100 mg/kg), um anticonvulsivante utilizado no tratamento da dor neuropática.

Nas primeiras 24 horas após a administração do óleo de peixe observou-se uma diminuição da alodinia mecânica, mas não na hipernocicepção térmica. Além disso, uma redução estatisticamente significativa na alodinia mecânica foi observada no 7º e 9º dias pós-cirurgia, enquanto a hipernocicepção térmica foi totalmente revertido no 9º dia.

Os resultados indicam que o tratamento oral com óleo de peixe inverte a hipersensibilidade mecânica e térmica após a lesão do nervo periférico em camundongos em protocolo de tratamento preventivo e terapêutico. Portanto, poderia surgir como uma alternativa de tratamento para a dor neuropática.

Referências: Silva RV, Lima CKF, Lobo BW, Miranda ALP. Pharmacological characterization of fish oil concentrate treatment on experimental model of neuropathic pain. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

2. Propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivo do extrato etanólico das folhas de *Trema micrantha*

O estudo teve o objetivo de avaliar as possíveis atividades antiinflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de *Trema micrantha* (TMF), popularmente conhecida como Pau pólvora, através do teste de formalina (solução 2,5%; 20 µl injetados na pata do animal) e alodinia mecânica (averiguada através de filamentos de von Frey) induzida por adjuvante Freud (20 µl administrados na pata) em camundongos. Como já bem conhecida e discutida aqui no Dol, a inflamação é determinada por uma série de respostas fisiológicas geradas pelo hospedeiro em resposta a um estímulo, podendo ser de curto, médio e longo prazo. Já a nocicepção é o processo onde intensos estímulos térmicos, mecânicos ou químicos são detectados por uma subpopulação de fibras nervosas (nociceptores periféricos) e interpretados como dor, um dos sinais clássicos de inflamação.

O extrato da TMF (10, 30 e 100 mg / kg, po) foi administrado 1 hora antes da administração intra-plantar de formalina e da estimulação da pata do camundongo. Os resultados foram expressos em % de inibição em comparação com o grupo de controle de veículo. O extrato inibiu significativamente a primeira fase do teste de formalina em todas as três doses (10 , 30 e 100 mg/kg) , em 40 % , 65,6 % e 35,5 % , respectivamente. A dose de 100 mg/Kg foi capaz de atenuar significativamente 84%) a segunda fase do teste por 84 % . Não houve efeito significativo do extrato na alodinia mecânica, mesmo com uma dose mais elevada de 300 mg/kg.

Concluiu-se que o extrato das folhas de TMF tem característica antinociceptiva distinta e perfil anti-inflamatório, o que pode ser devido à presença de diferentes componentes responsáveis por estas atividades, que implicam também vias de sinalização e modulação.

Estudos para compreender os possíveis mecanismos de ação estão em andamento e consistem em perspectivas deste trabalho.

Referência: Carvalho MGB1 , Silva RV1 , Carbonezi LH2 , Lima CKF1 , Miranda ALP. Anti-inflammatory and Antinociceptive Properties of the Ethanol Extract of *Trema micrantha* (Cannabaceae) leaves. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

3. Gedunin induz efeito anti-nociceptivo em camundongos suíços

Gedunin é um limonóide isolado a partir das sementes da família *Meliaceae* que possui atividade antimalárica, inseticida, anti-alérgica e inibe a migração de neutrófilos. O estudo foi realizado com camundongos suíços, selecionados aleatoriamente e divididos em seis grupos. Os animais receberam uma injeção intraperitoneal de solução salina, diclofenaco ou gedunin (0.05, 0.5, 5 and 50 mg/kg) diluído em salina estéril tamponada com fosfato 1h antes da administração de ácido acético (0,8%). Cinco minutos após a administração de ácido acético, o número de contorções observadas foi contada em um período de 10 min.

O pré-tratamento com gedunin foi capaz de induzir efeito antinociceptivo, observado através da redução das contorções induzidas pelo ácido acético 0,8%. A menor dose de gedunin utilizada não foi capaz de induzir o mesmo efeito. Assim, o resultado mostra que gedunin em diferentes doses (0,5 a 50 mg/kg) induz a atividade anti-nociceptiva. Além disso, a capacidade analgésica de gedunin pode ser explicado pela indução de vias anti-inflamatórias. Referências: Chaves AS, Brito TM, Rodrigues SA, Amendoeira FC, Ferraris FK. Gedunin induces anti-nociceptive effect in Swiss mice. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

4. Efeito anti-hiperalgésico sinérgico do diclofenaco associado com terpinoleno na dor inflamatória em ratos

A dor inflamatória é geralmente tratada com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Apesar de serem eficazes para este tipo de dor, os AINEs possuem efeitos indesejados que envolvem principalmente lesões gastrointestinais. Desta forma, alternativas farmacológicas podem ser utilizadas, tais como combinações de AINEs com produtos naturais, a fim de induzir um efeito analgésico com diminuição dos efeitos indesejados. O terpinoleno monoterpene (TPL) é um componente químico do óleo essencial de diversas espécies de plantas que possuem atividades farmacológicas variadas, incluindo atividade analgésica e anti-inflamatória. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito anti-hiperalgésico da combinação de diclofenaco, um AINE, associado com TPL em modelos de dor inflamatória.

Para o estudo foram usadas ratas Wistar que receberam Adjuvante Completo de Freund (CFA) na região intraplantar. Após 24 horas da injeção de CFA administrou-se um antagonista de receptores de serotonina do tipo 2A (5-HT_{2A}; ketanserina) ou veículo a fim de investigar o envolvimento de receptores serotoninérgicos em associação com o efeito anti-hiperalgésico. Além disto os ratos foram tratados por via oral com a TPL ou diclofenaco de sódio ou uma combinação dos dois. Após a administração foram feitos testes de compreensão mecânica (Randall Selitto) de hora em hora e durante a fase sub-crônica (10 dias).

Resultados demonstraram que a combinação de doses inefetivas de diclofenaco e TPL induziu efeito anti-hiperalgésico semelhante ao do controlo positivo e este efeito foi mantido em fase sub-crônica. Os compostos também foram capazes de induzir efeitos antinociceptivos nas maiores doses utilizadas. O pré-tratamento com ketanserina preveniu o efeito antinociceptivo de TPL, o que não foi observado com o diclofenaco. A ketanserina também não reverteu completamente o efeito da associação, mas reduziu o limiar de dor. Com isto, conclui-se que a combinação de diclofenaco com TPL induz efeito antinociceptivo sinérgico na

nociceção inflamatória aguda e sub-crônica e um dos possíveis mecanismos de ação envolve o receptor serotoninérgico 5-HT 2A.

Referências: Macedo EMA, Santos WC, Piauilino CA, Reis Filho AC, Sousa DP, Oliveira FA, Almeida FRC. Antihyperalgesic synergistic effect of diclofenac associated with terpinolene in inflammatory pain in rats. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

5. A curcumina como alvo diferentes vias de sinalização para reduzir a hiperalgesia induzida por ânion superóxido

Como bem discutido aqui no Dol, a dor é um sinal clínico comumente associado à inflamação e é uma das principais queixas atendidas pelas equipes de saúde. Tem sido demonstrado que as espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido (O₂⁻), contribuem para a hiperalgesia inflamatória. Um dos mecanismos desencadeados pelo O₂⁻ correlaciona-se com a liberação de citocinas pró-hiperalgênicas e mecanismos centrais dependentes da reação de O₂⁻. A curcumina, também conhecida como açafrão, é um composto natural que apresenta atividades anti-inflamatórias, analgésicas, antimicrobianas antioxidantes e tem sido utilizada em ensaios clínicos como agente analgésico e para o tratamento do câncer. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do pré-tratamento com curcumina em um modelo animal de hiperalgesia induzida por O₂⁻. Para isso, os autores avaliaram os comportamentos de dor dos animais, a hiperalgesia mecânica e térmica, as citocinas, as atividades de NF-κB e mieloperoxidase, Nrf2, expressão da heme oxigenase-1 (HO-1) e ARNm gp91phox. Os resultados do estudo demonstram que a curcumina (10 mg/kg) reduziu a hiperalgesia mecânica e térmica induzida por O₂⁻, além de diminuir os comportamentos de dor. A curcumina reduziu diferentes respostas nociceptivas, evidenciando sua indicação na analgesia. Desta forma, este trabalho demonstrou evidências que suportam o papel do O₂⁻ como componente importante da hiperalgesia, além de trazer avanços no conhecimento dos mecanismos na ação da curcumina.

Referência: Curcumin targets different signaling pathways to reduce superoxide anion-induced hyperalgesia. Fattori V, Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Alves-Filho JC, Cunha TM, Cunha FQ, Casagrande R, Verri Jr WA. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

6. Flavonoides presentes em cana de açúcar demonstram atividade antinociceptiva

Denominam-se metabólitos secundários compostos orgânicos que servem para adaptação da planta. Sendo assim, enquanto os metabólitos primários são fatores essenciais para a sobrevivência da planta, os metabólitos secundários conferem a estas características adaptativas.

Dentre os metabólitos secundários, encontram-se os flavonoides, que apresentam acentuada atividade antioxidante, dentre outras. Conjecturando que os flavonoides são detentores de atividade analgésica, pesquisadores realizaram um estudo para avaliar essa propriedade desses metabólitos.

O método utilizado baseou-se na administração oral em animais das frações metanólicas natural e fermentada do caldo de cana, obtidas da espécie *Saccharum officinarum* L por cromatografia reversa, que apresenta altas concentrações de flavonoides. Os efeitos antinociceptivos foram avaliados nos modelos de contorção induzida por ácido acético (1N), nociceção induzida por formalina (2.5%, intra-plantar), edema de pata induzido por carragenina (1%, intra-plantar) e placa quente modificado.

Os resultados obtidos demonstraram que os flavonoides presentes no caldo de cana em questão demonstraram atividade antinociceptiva. Além disso, os resultados demonstram que essa atividade é proveniente da modulação do sistema opioide, visto que os efeitos foram atenuados por naloxona. Este estudo é importante, pois contribui para o estudo

etnofarmacológico da *Saccharum officinarum*, trazendo evidências de que poderia servir como fonte de flavonoides úteis para o tratamento da dor.

Referência: Soares MA, Silva NLC, Gomes AC, Simas NK, Kuster RM, Miranda ALP, Tributino JLM. Evaluation of antinociceptive activity of methanolic fractions of sugarcane juice (*Saccharum officinarum* L.) Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

7. Papel do nitroxil na redução da dor neuropática

A dor neuropática constitui-se com uma sensação dolorosa onde um (ou mais) neurônio(s) envolvido(s) na transmissão da dor se encontra/encontram lesado(s) e, devido ao quadro instalado esse(s) disparam sinais sem o devido estímulo.

seu tratamento. Levantando a hipótese que o nitroxil teria uma atividade que minimizasse a dor neuropática, pesquisadores conduziram um estudo a fim de verificar se a dor neuropática é muito comum na população, vários estudos têm sido guiados com o intuito de descobrir novas perspectivas para o fim de testar essa possível atividade.

O método baseou-se na separação de dois grupos de camundongos, onde um grupo foi submetido à cirurgia de constrição crônica do nervo ciático, e o outro grupo não foi exposto. Ao final, os dois grupos foram comparados com o intuito de avaliar a ação do nitroxil sobre a dor neuropática.

Os resultados demonstraram que o nitroxil apresentou ação redutiva sobre a hiperalgesia térmica e mecânica e os autores apontam que novos estudos devem ser feitos seguindo uma linha similar de raciocínio.

Referência: Longhi Balbinot DT, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Bertozzi MM, Casagrande R, Katrina MM, Verri Jr WA. Nitroxyl reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

8. Efeito antinociceptivo periférico do resveratrol é mediado pela ativação do receptor μ -opioides

O resveratrol (3,5,4-triidroxiestilbeno) é um polifenol encontrado em cerca de 72 espécies vegetais, incluindo a uva preta, e devido a suas propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antioxidantes, anticarcinogênicas, neuroprotetoras, tem sido estudado no contexto de diversas patologias. Além disso, embora propriedades analgésicas dessa substância também já tenham sido demonstradas, o mecanismo pelo qual essa analgesia é promovida não é esclarecido. Assim, com o objetivo de tentar elucidar alguns pontos desse mecanismo, um estudo avaliou o envolvimento do sistema opioide no efeito antinociceptivo periférico induzida pelo resveratrol.

O estudo contemplou a indução de hiperalgesia por carragenina em ratos, a administração de algumas drogas, como o resveratrol e antagonistas seletivos e não seletivos para os receptores opioides, e a análise da hipotalgesia por meio do ensaio de pressão na pata do rato. Observou-se que o efeito antinociceptivo do resveratrol não foi antagonizado pela administração de naltrindole e norbinaltorfimina, antagonistas seletivos para os receptores δ e κ , respectivamente. Já a administração de naloxona, um antagonista não seletivo de receptores opioides, e de Clocinnamox, antagonista seletivo para receptor μ -opioides, inibiu o efeito antinociceptivo periférico do resveratrol.

Dessa forma, por meio desses resultados, foi possível sugerir que a atuação do resveratrol para a indução do efeito antinociceptivo periférico ocorre através ativação de receptores μ -opioides e a liberação de opioides endógenos. Este estudo contribui para a elucidação do mecanismo pelo qual essa substância gera analgesia.

Referências: Oliveira CC, Costa AF, Duarte IDG, Perez AC, Santos SHS, Romero TRL. The resveratrol peripheral antinociceptive effect is mediated by μ -opioid receptor activation. Pôster

session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

9. Estudo da atividade analgésica do extrato de *Solidago chilensis* Meyen enriquecido com diterpenos

Muitas espécies vegetais são usadas pela medicina popular como anti-inflamatórios, cicatrizantes, e analgésicos. Neste cenário, encontra-se a *Solidago chilensis* Meyen, também conhecida como arnica brasileira. Essa espécie possui entre seus constituintes químicos, diterpenos, flavonoides e outras substâncias. Com o objetivo de determinar se um extrato rico em diterpenos obtido a partir de *Solidago chilensis* Meyen é eficaz para modular a nocicepção induzida experimentalmente em camundongos, um estudo administrou doses diferentes do extrato rico em diterpenos (0,005, 0,05, 0,5, 5 e 50 mg/kg) e, uma hora depois, avaliou as contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,8%. O efeito do diclofenaco de sódio, um AINE clássico, foi utilizado como controle positivo.

Após a administração do ácido acético os pesquisadores contaram o número de contrações abdominais que os animais tinham por 10 minutos. O estudo demonstrou que as doses entre 0,5 e 50 mg/kg do extrato induziram efeito antinociceptivo significativo, sendo que o efeito da dose de 50 mg/kg foi semelhante ao do diclofenaco de sódio. Estes resultados demonstrando o efeito do extrato apontam para a importância dos diterpenos na nocicepção, entretanto ainda há necessidade de outros estudos para investigar quais os compostos diterpênicos do extrato são os responsáveis por esse efeito.

Referências: Brito TM, Chaves AS, Rodrigues SA, Amendoeira FC, Ferraris FK. Study of the analgesic activity of *Solidago chilensis* Meyen extract enriched with diterpenes. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.

10. Papel dos receptores de reconhecimento padrão do tipo toll 4 na neuralgia herpética e pós-herpética

A neuralgia herpética (NH) é uma erupção vesicular dolorosa resultante da reativação viral do Varicella-Zoster vírus no gânglio da raiz dorsal (GRD) ou nervos cranianos. Entretanto, mesmo após a resolução da erupção vesicular, a dor pode persistir por meses ou até anos, definindo assim a neuralgia pós-herpética (NPH). Acredita-se que a dor durante a NH e NPH ocorra devido à: liberação de mediadores inflamatórios nos GRD como resultado da ativação de células gliais, células do sistema imune que infiltram nos GRD ou sensibilização de neurônios sensoriais. Os receptores Toll do tipo 4 (TLR4) estão envolvidos na indução de hiperalgesia em alguns modelos de dor neuropática e medeiam a sinalização proinflamatória do sistema imune, eventos que parecem ser importantes para a manutenção da dor durante a NH e NPH. O objetivo do estudo é verificar o possível papel da ativação dos receptores TLR4 nos GRD durante a NH e NPH. Foram utilizados camundongos (25-35g) machos adultos selvagens (WT) da linhagem C57BL/6 e animais com deleção gênica (KO) do TLR4 e de MRP14 (Myeloid-related protein 14), um agonista endógeno destes receptores. Os animais foram anestesiados e depilados na parte superior da pata direita para inoculação por aplicação tópica do herpes simplex vírus tipo 1 (HSV-1) (1x10⁶ unidades formadoras de placa / 20µl) para indução da NH e NPH. O desenvolvimento de alodinia mecânica e o ganho de peso foram monitorados dos dias 1-42 após a infecção (DPI) sempre comparando com animais não-infectados. Os níveis de expressão do RNAm e da proteína do TLR4 e MRP14 foram determinados por PCR em tempo real e Western blot, respectivamente. Animais TLR4KO e MRP14KO infectados com HSV-1 apresentaram nocicepção significativamente menor que animais WT infectados. A deleção do TLR4 resultou em um maior ganho de peso em animais infectados com HSV-1. Foi observado um aumento nos níveis de RNAm do TLR4 e MRP14 nos GRD de 7-21 DPI. Ainda, a expressão proteica de MRP14 estava aumentada



Dor On Line

www.dol.inf.br

nos GRD de 3-7 e 21 DPI. Os níveis de RNAm e proteína de TLR4 e MRP14 na medula não foram alterados pela infecção por HSV-1. O estudo concluiu que a ativação dos receptores TLR4 está envolvida na neuralgia herpética e pós-herpética.

Referência: Silva CR, Berlink J, Raymondi J, Cunha FQ, Cunha TM. The role of pattern recognition receptors like toll-like receptors 4 in herpetic and post-herpetic neuralgia. Poster session presented at: 47º Congresso da SBFTE. 28/09 a 01/11/2015. Águas de Lindóia, Brasil.