

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO GAMA-TERPINENO EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE NOCICEPÇÃO

Hellen Julia Talharo da Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Camila Ferreira Amaral Previato, Guilherme Henrique Oliveira Silva, Rebeca Mello Pereira, Rebeca Liborio dos Santos, Francielli Maria de Souza Silva Comar (Coorientadora), Roberto Kenji Nakamura Cuman (Orientador) @rkncuman@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área: Farmácia

Sub-área: Análise Toxicológica

Palavras-chave: terpenos; atividade antinociceptiva; inflamação.

RESUMO

O gama-terpineno (GT) é um monoterpeneo presente no óleo essencial de várias plantas medicinais. Este monoterpeneo pode apresentar atividades biológicas, como: antileishmania, atividade contra o *Trypanosoma evansi* e atividade na modulação de citocinas pró-inflamatórias. Neste trabalho, o objetivo foi a avaliação do efeito antinociceptivo do GT em modelos experimentais de nocicepção: teste da formalina, contorções abdominais e chapa quente. Para a realização dos experimentos foram utilizados camundongos machos Balb-c. A atividade antinociceptiva apresentada pelo GT é significativa quando comparado ao grupo controle em todos modelos testados. No teste da formalina existem duas fases, a primeira é fase neurogênica e a segunda é fase inflamatória, nas duas fases o GT apresentou uma redução significativa, sendo a dose de 100 mg/kg a mais efetiva, quando comparado com a droga de referência, Indometacina. Na contorção abdominal, o GT foi capaz de reduzir as contorções abdominais em 44,97% na dose de 50 mg/kg e 47,01% na dose de 100 mg/kg. No teste da chapa quente, nos tempos de 60 e 90 minutos, a dose de 50 mg/kg conseguiu aumentar a latência para a resposta ao estímulo nociceptivo. De acordo com os resultados, o GT tem potencial efeito antinociceptivo podendo ser utilizado em futuros tratamentos de estados dolorosos.

INTRODUÇÃO

A dor é um mecanismo de defesa no organismo, sendo extremamente importante e vital para a manutenção da saúde. Opioides e anti-inflamatórios não esteroidais são analgésicos usados no tratamento da dor, porém, os mesmos estão associados a complicações adversas, como por exemplo danos no fígado e ulceração gástrica (GHORBANNIA-DELLAVAR S. *et al.*, 2023). Portanto, é importante a busca por novas alternativas farmacológicas para o tratamento de condições inflamatórias e dolorosas.

Os óleos essenciais em sua maior parte são constituídos por terpenos e seus derivados. Os terpenos são de grande importância na indústria farmacêutica, pois podem ser utilizados na produção de perfumes, cosméticos e medicamentos (RAVINDRA & KULKARNI, 2015). O GT é um monoterpeneo presente em várias

plantas com propriedades farmacológicas, como: *Citrus deliciosa Terone*, *Origanum onites L.* e *Protium icariba*. O GT vem demonstrando várias atividades biológicas, como atividade antileishmania, atividade contra o *Trypanosoma evansi*, atividade na modulação de citocinas pró inflamatórias (RAMALHO *et al.*, 2016).

Sendo assim, neste trabalho, teve como objetivo avaliar o efeito antinociceptivo do GT em modelos experimentais de nocicepção, tais como o teste de formalina (TF), contorções abdominais (CA) e chapa quente (CQ).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais: Foram utilizados camundongos machos Balb-c, pesando entre 20-30g. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (UEM) (número do protocolo: 8218160922). Uma hora antes da realização dos experimentos, os animais foram tratados, por via oral, com GT nas doses de 25, 50, 75 e 100 mg/kg de GT. Os animais do grupo controle receberam, via oral, Tween 80 a 2% (veículo). Como droga de referência foi utilizado Indometacina 5 mg/kg para TF e CA e Codeína 3 mg/kg para CQ.

Teste da formalina: Solução de formalina (2% em solução salina 0,9%) foi aplicada subplantarmente na pata traseira direita, em um volume de 20 µL/pata. Os camundongos foram analisados em um funil com espelho montado para permitir a visualização das patas e o tempo (em segundos) gasto lambendo e mordendo a pata injetada foi avaliado como um indicador de dor.

Teste da contorção abdominal: A nocicepção foi induzida com uma solução de ácido acético 0,8% por via intraperitoneal (i.p.) em um volume de 0,1 mL/10 g. O indicativo de dor foi analisado pela quantidade de contorções abdominais que apresentou contração do abdômen, rotação pélvica, que foi acompanhada de expansão dos membros posteriores, no tempo de 20 minutos após a administração do agente nociceptivo.

Teste da chapa quente: Neste teste a temperatura da placa do aparelho foi mantida a $54 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cada camundongo foi então colocado na placa e a latência dos camundongos ao estímulo térmico foi registrada em 15 min, 30 min, 60 min e 90 min pós-tratamento. O tempo de resposta foi registrado quando o animal lambeu as patas pela primeira vez ou começou a pular. Para evitar danos ao tecido das patas do camundongo, 30 segundos foi escolhido como o tempo de retirada do animal do aparelho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atividade antinociceptiva apresentada pelo GT foi significativa quando comparada ao grupo controle (que recebeu somente veículo). Ao analisar o resultado (figura 1), há duas etapas a serem observadas, a fase inicial, da dor neurogênica, de 0-5 minutos e a segunda fase, a inflamatória, de 15-30 minutos.

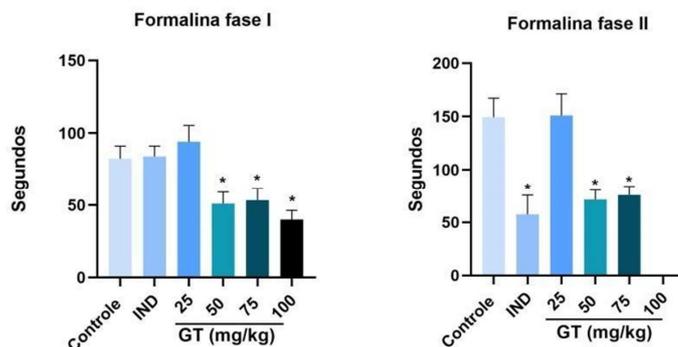


Figura 1 - Efeito do GT no teste da formalina. Os animais receberam GT (25, 50, 75 e 100 mg/kg), veículo (controle) e Indometacina por via oral. Cada barra representa a média ± EPM de 6 animais. *P < 0,05 versus grupo controle

Conforme observado na figura 1, o tratamento com GT, nas doses de 50, 75 e 100 mg/kg reduziu o número de lambidas (39%, 36,4% e 51,9%, respectivamente) em comparação ao grupo controle na primeira fase do teste. Além disso, o GT (50, 75 e 100 mg/kg) também mostrou-se eficaz em reduzir o número de lambidas (58%, 50,89% e 99,9%, respectivamente). Resultado semelhante foi observado nos animais tratados com indometacina (65,6% de inibição). Estes resultados sugerem que a atividade antinociceptiva desse composto está relacionada a sua capacidade de atenuar o processo inflamatório.

No teste de contorção abdominal o GT, nas doses de 50 e 100 mg/kg conseguiu reduzir as contorções em 44,97% e 47,01%, respectivamente (figura 2), quando comparados ao grupo controle (veículo). A indometacina foi capaz reduzir as contorções abdominais em 49,68%.

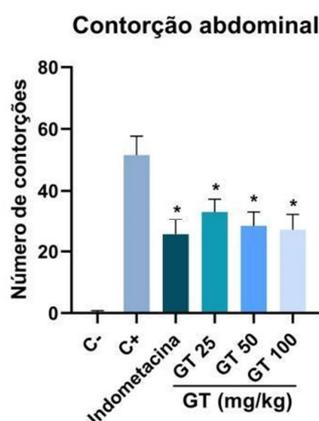


Figura 2 - Efeito do GT na administração oral no teste de contorção abdominal induzida por ácido acético 0,8%. Os animais receberam GT (25, 50 e 100 mg/kg), veículo (controle) e Indometacina por via oral. Cada barra representa a média ± EPM de 6 animais. *P < 0,05 versus grupo controle.

Os resultados do teste da chapa quente estão apresentados na figura 3. O GT, nas doses de 50 e 100 mg/kg conseguiu aumentar a latência para a resposta ao estímulo nociceptivo (comportamento de lamber ou levantar as patas), em 91% e 87%,

respectivamente, no tempo de 60 min. Resultados semelhantes foram observados no tempo de 90 min

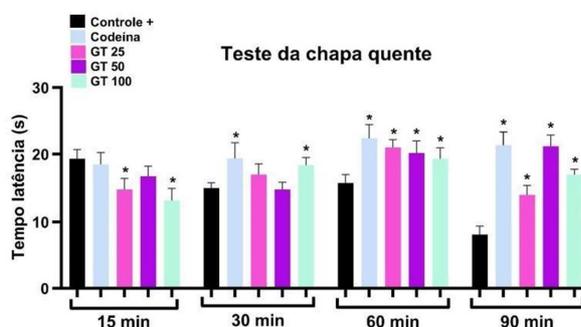


Figura 3 - Efeito do GT na administração oral no teste da chapa quente. Os animais receberam GT (25, 50 e 100 mg/kg, veículo (controle) e Codeína por via oral. Cada barra representa a média \pm EPM de 6 animais. *P < 0,05 versus grupo controle

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o GT tem um potencial efeito antinociceptivo, reduzindo o indicativo de dor nos modelos experimentais de nocicepção.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq, Fundação Araucária/PR, CAPES, Laboratório de Inflamação, aos meus orientadores, aos alunos de pós-graduação e aos técnicos.

REFERÊNCIAS

GHORBANNIA-DELLAVAR S. *et al.* Atividade antinociceptiva de espécies de *Euphorbia* em camundongos: Análise fitoquímica preliminar de *Euphorbia malleata*. **Revista Sul-Africana de Botânica**. Teerã, Irã. v.159, p. 532-543, agosto de 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.05.012> . Acesso em: 12 ago. 2024.

RAVINDRA, N.S., KULKARNI, R.N. Essential oil yield and quality in rose-scented geranium: Variation among clones and plant parts. **Scientia Horticulturae**. v. 184, p. 31–35, 2015. Disponível em: <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0304423814006967&orderBeanReset=true>. Acesso em: 28 ago. 2024.

RAMALHO, Theresa Raquel de Oliveira *et al.* “Gamma-Terpinene Modulates Acute Inflammatory Response in Mice.” **Planta medica** vol. 81,14, 1248-54, 2016. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1546169>. Acesso em: 28 ago. 2024.