

V SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIII Semana de Iniciação Científica

07 a 11 de Dezembro de 2020

Tema: "Os impactos e desafios da pandemia pela COVID-19 no ensino, pesquisa e extensão"



ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO ESTRAGOL NO MODELO DE FORMALINA E CONTORÇÕES ABDOMINAIS INDUZIDAS POR ÁCIDO ACÉTICO

Tarcisio Mendes Silva¹, Roger Henrique Sousa da Costa², Maria Rayane Correia de Oliveira³, Renata Torres Pessoa⁴, Eduardo dos Santos Silva⁵, Cícero Pedro da Silva Júnior⁶, Anita Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins⁷ e Irwin Rose Alencar de Menezes⁸

Resumo

A nocicepção pode ser entendida como o processo de condução dos estímulos dolorosos ao cérebro. Possuindo quatro fases: a transdução, transmissão, percepção e modulação. Podendo ser classificada em aguda ou crônica. O estragol é um composto orgânico natural que apresenta várias atividades farmacológicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar e investigar a atividade antinociceptiva do estragol em modelos experimentais clássicos no teste de formalina e contorções abdominais induzidas por ácido acético. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri (000358/2019.2). Ao avaliarmos a primeira e segunda fase do teste de formalina o estragol nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o., apresentou um percentual de inibição significativo superior a 50% ($p < 0,0001$; $p < 0,001$). No teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético o estragol nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o. apresentou um percentual significativo de inibição superior a 70% ($p < 0,0001$). A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o estragol apresenta efeito antinociceptivo ao reduzir a dor de origem central e periférica.

Palavras-chave: Antinociceptiva. Estragol. Formalina. Contorções abdominais.

1. Introdução

O processo inflamatório é definido como uma resposta em que um organismo apresenta contra agentes agressores e caracteriza-se por desencadear alguns sintomas, tais como: calor, rubor, tumor, dor, perda da função do órgão ou lesão tecidual (Kim, Deutschman, 2000). Sendo, a dor uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial. É um

¹ Universidade Regional do Cariri: tarcisiom.z58@gmail.com

² Universidade Regional do Cariri: rogerhenrique8@hotmail.com

³ Universidade Regional do Cariri: rayaneoliveirabio@gmail.com

⁴ Universidade Regional do Cariri: trabalho.renata18@gmail.com

⁵ Universidade Regional do Cariri: eduardobresca20@gmail.com

⁶ Universidade Regional do Cariri: cicero.pedro@urca.br

⁷ Universidade Regional do Cariri: anitaoliveira24@yahoo.com.br

⁸ Universidade Regional do Cariri: irwinalencar@yahoo.com.br

V SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIII Semana de Iniciação Científica

07 a 11 de Dezembro de 2020

Tema: "Os impactos e desafios da pandemia pela COVID-19 no ensino, pesquisa e extensão"



mecanismo de defesa do organismo contra estímulos nocivos (Lamont, Tranquilli, & Grimm, 2000). O processo de dor pode ser compreendido em quatro fases: a transdução, responsável por ativar os nociceptores locais induzindo potenciais de ação para a conversão da energia física dos diferentes estímulos em energia eletroquímica; transmissão, é realizada a transmissão dos potenciais de ação por meio de fibras nervosas, que estão presentes no local da transdução, para o gânglio da raiz dorsal, ativando o interneurônio; percepção, ocorre quando os sinais chegam a determinadas áreas do córtex cerebral, resultando na sensação dolorosa; e a modulação, onde a dor é modulada para que ela chegue a níveis superiores do SNC (Zhu & Lu, 2010).

De acordo com a duração da dor, ela pode ser classificada em aguda ou crônica. A dor aguda é de curta duração e está relacionada à lesão recente nos tecidos do corpo e a sua intensidade geralmente é proporcional à extensão da lesão. Neste tipo de dor, o sistema nervoso simpático é ativado, causando aumento da frequência cardíaca e respiratória, elevação da pressão arterial, dilatação pupilar e hiperglicemia. A dor crônica possui longa duração, causando prejuízos e debilitação a qualidade de vida do indivíduo atingido (Clayton & Stock, 2006). Sabe-se que a dor está relacionada com a atividade elétrica nas fibras aferentes dos nervos periféricos, conhecidos como nociceptores (estruturas ramificadas e não mielinizadas) elas sinalizam quando o tecido está sendo lesionado ou em risco de sofrer uma lesão.

O estragol é um composto orgânico natural que é usado como aditivo, fragrância ou agente aromatizante em uma variedade de produtos de limpeza, cosméticos e alimentícios, em alguns casos como um agente antimicrobiano (Bristol et al., 2011). Podendo ser sintetizado a partir do 4-alilfenol (chavicol). Na literatura o estragol apresenta atividades farmacológicas, tais como: efeitos antimicrobianos (Andrade et al., 2015), atividade inseticida, efeitos antiedematogênicos (Ponte et al., 2012), efeitos anti-Candida (Teixeira, 2009), dentre outros. Diante das atividades apresentadas acima que o estragol apresenta, despertou-se o interesse em avaliar o possível efeito antinociceptivo, a fim de contribuir para o uso terapêutico da dor.

2. Objetivo geral

Avaliar a atividade antinociceptiva do estragol por meio do modelo de formalina e contorções abdominais induzidas por ácido acético

Objetivos específicos

- Avaliar a atividade antinociceptiva do estragol por meio do teste de formalina;
- Investigar a atividade antinociceptiva do estragol através do modelo de Contorções abdominais induzidas por ácido acético.

3. Metodologia

V SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIII Semana de Iniciação Científica

07 a 11 de Dezembro de 2020

Tema: "Os impactos e desafios da pandemia pela COVID-19 no ensino, pesquisa e extensão"



Animais e aspectos éticos do estudo

Para os ensaios *in vivo*, foram utilizados camundongos *Mus musculus*, albinos, da linhagem *Swiss*, machos e fêmeas, pesando entre 20-30 g. Os animais foram provenientes do biotério da Universidade Regional do Cariri (URCA). Eles foram acondicionados em caixas de polipropileno, mantidos a uma temperatura (23 ± 2 °C), com ração (Purina®) e água filtrada, mantidos sob um ciclo claro/escuro de 12 h. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri (000358/2019.2).

Drogas

Os compostos foram adquiridos da Sigma-Aldrich Corporation. Sendo eles preparados no dia dos experimentos e administrados por injeção, com o volume de acordo com o peso corporal dos animais.

Teste da formalina a 2,5%

Os camundongos *Swiss* ($n = 6$) foram inicialmente tratados: controle H₂O (0,1 mL/10 g/v.o.), morfina (5 mg/kg/ s.c.), indometacina (10 mg/kg/ s.c.), estragol (60, 30 e 15 mg/kg/v.o) e diluídos em água e Tween 80. Após 1 hora (v.o.) ou 30 minutos (s.c.), os animais foram submetidos a uma injeção de 20 µl de formalina (2,5%) na pata direita (espaço sub-plantar) sendo, logo após a aplicação da formalina, colocados individualmente sob funil de vidro invertido, ao lado de um espelho com a finalidade de facilitar a observação. O tempo foi registrado (segundos), em que o animal lambeu, permaneceu lambendo ou mordendo a pata injetada ("*licking-time*") durante a primeira fase, atribuída de caráter neurogênica (0 - 5 min.) e segunda fase caracterizada de inflamatória (15 - 30 min.) (Tjølsen et al., 1992).

Contorções abdominais induzidas por ácido acético

Os animais (camundongos *Swiss* / $n = 6$) foram tratados de acordo com os grupos: controle H₂O (0,1 mL/10 g/v.o.), estragol (60, 30 e 15 mg/kg/v.o.) diluído em água e Tween 80. Após 1 hora (v.o.) ou 30 minutos (s.c.) dos tratamentos, eles receberam ácido acético glacial PA (0,6%/ 0,1 mL/10 g/i.p.) diluído em água de injeção. Depois da administração do ácido acético, os animais foram colocados sob funis de vidro individuais transparentes, durante 30 minutos, sendo o número de contorções abdominais quantificadas cumulativamente e caracterizadas pela contração e rotação do abdômen, seguida pela extensão de uma ou ambas patas traseiras (Koster, 1959).

4. Resultados

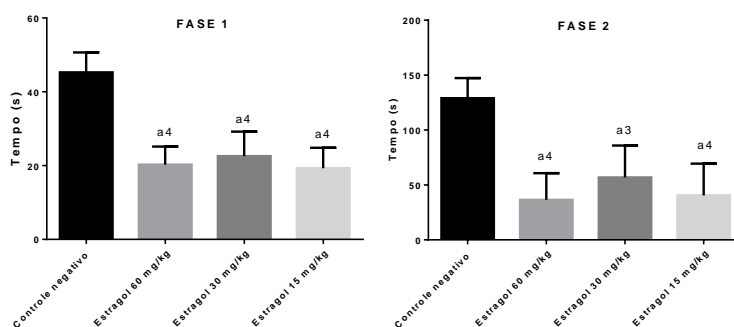
Figura 1. Efeito do estragol nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o. sobre aplicação intraplantar de formalina em camundongos

V SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIII Semana de Iniciação Científica

07 a 11 de Dezembro de 2020

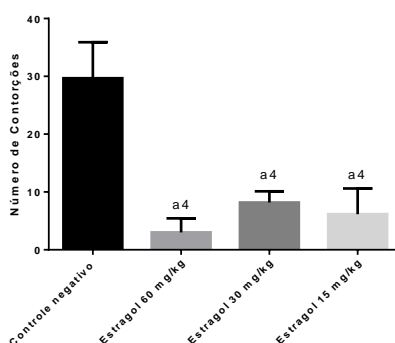
Tema: "Os impactos e desafios da pandemia pela COVID-19 no ensino, pesquisa e extensão"



Resultado do tempo de lambertura da pata direita nos cinco primeiros minutos (1ª fase) e no tempo de 15 a 30 min. (2ª fase). Valores representam a média ± E.P.M. (n=6/grupo). One-way ANOVA seguida do Teste de Tukey. (^{a4}p < 0,0001 vs salina).

O tratamento com estragol apresentou um percentual de inibição significativo de 55,22% (p<0,0001), 50,16% (p<0,0001) e 57,43% (p<0,0001) nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o., respectivamente, com relação ao tempo de lambertura na primeira fase. E na segunda fase, observou-se um percentual de inibição significativo de 71,77% (p<0,0001), 55,94% (p<0,001) e 68,67% (p<0,0001) nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o., respectivamente, sendo avaliado o tempo de lambertura. Ao avaliarmos as fases verificou-se que, todas as doses obtiveram significância frente ao modelo, sugerindo uma possível inibição da dor central/neurogênica e dor periférica/ inflamatória.

Figura 2: Efeito do estragol sob o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.



Resultado das doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o. Valores representam a média ± E.P.M. (n=6/grupo). One-way ANOVA seguida do teste de Tukey (^{a4}p<0,0001 vs. controle negativo).

Observou-se que o estragol teve uma redução significativa no número de contorções abdominais induzidas por ácido acético em relação ao controle negativo. No qual apresentou um percentual de inibição de 89,89% (p<0,0001), 72,49 % (p<0,0001) e 79,24% (p<0,0001) nas doses de 60, 30 e 15 mg/kg/v.o. respectivamente (figura 2).

5. Conclusão

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o estragol apresenta efeito antinociceptivo ao reduzir a dor de origem central e periférica. Porém, é

V SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIII Semana de Iniciação Científica

07 a 11 de Dezembro de 2020

Tema: "Os impactos e desafios da pandemia pela COVID-19 no ensino, pesquisa e extensão"



necessário investigar as vias de sinalização da dor envolvidas na resposta antinociceptiva.

6. Referências

ANDRADE, T.C.; DE LIMA, S.G.; FREITAS, R.M.; ROCHA, M.S.; ISLAM, T.; DA SILVA, T.G.; MILITÃO, G.C. Isolation, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of estragole, obtained from the essential oil of *Croton zehntneri* (Euphorbiaceae). **An. Acad. Bras. Cienc.**, 87(1), 173-82, 2015.

BRISTOL, D.W. NTP 3-month toxicity studies of estragole (CAS No. 140-67-0) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. **Toxic Rep Ser.**, (82), 1-111, 2011.

CLAYTON, B.D.; STOCK, Y.N. **Farmacologia na prática de enfermagem**. Ed. 13º, p. 311-334, São Paulo, 2006.

GOZZANI, J.L. **Fisiopatologia da dor**. In: TURAZZI, J.C. *et al.* Curso de Educação à distância em Anestesiologia (SBA). São Paulo: Office Editora e Publicidade LTDA, 115-131, 2002.

KIM, P. K.; DEUTSCHMAN, C. S. Inflammatory responses and mediators. **Surgical Clinics of North America**, [s.l.], v. 80, no 3, p. 885–894. ISSN: 0039-6109. 2000.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DE BEER, E.J. Acetic acid for analgesic screening. *Federation Proceedings*, vol.18, pp: 412, 1959.

LAMONT, L. A., TRANQUILLI, W. J., & GRIMM, K. A. Physiology of pain. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4). 2000

PONTE, E.L.; SOUSA, L.P.; ROCHA, M.V.; SOARES, P.M.; COELHO DE SOUZA, A.N.; LEAL-CARDOSO, J.H.; et al. Comparative study of the anti-edematogenic effects of anethole and estragole. **Pharmacol Rep**, 64, 984-990, 2012.

TEIXEIRA, M. J. **Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor**. Neto AO, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed, [s.l.], p. 205–226, 2009.

TJØLSEN, A; BERGE, O. G.; HUSKAAR, S.; et al. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, v. 51, p.5-17, 1992.

ZHU, Y. J., & LU, T. J. A multi-scale view of skin thermal pain: from nociception to pain sensation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2010.