

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"



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO MONOTERPENO TERPINOLENO

Melissa Helen Lopes Brito¹, Isis Oliveira Menezes², Maria Rayane Correia de Oliveira³, Renata Torres Pessoa⁴, Lucas Yure Santos da Silva⁵, Anita Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins⁶, Andreza Guedes Barbosa Ramos⁷ e Irwin Rose Alencar de Menezes⁸.

Resumo

O processo da dor pode ser gerada pelo excesso de estímulos nociceptivos ou por hipoatividade do sistema supressor de dor. Os monoterpenos compreendem a subdivisão mais simples dentre os terpenos, e são facilmente encontrados nos óleos essenciais. Os terpenos, ou terpenoides, constituem a maior classe de metabólitos secundários, são classificados pelo número de unidades C5. O terpinoleno é uma espécie de terpeno secundário, uma molécula pequena e simples de duas unidades de isopreno que definem a sua estrutura molecular, é encontrado em diversas plantas. Este estudo foi realizado com objetivo de avaliar a atividade antinociceptiva do terpinoleno por meio do ensaio de formalina com camundongos swiss (*Mus musculus*)- CEUA (Nº 00346/2019.2). Os animais foram submetidos a uma injeção de 20µL de formalina a 2,5 % na pata direita (espaço sub-plantar) após 1 hora da administração oral. Ao analisarmos as duas fases do teste nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg as mesmas apresentaram resultados relevantes com um percentual de inibição significativa reduzindo o tempo de lambadura e mordedura, conclui-se que o terpinoleno apresentou uma possível atividade antinociceptiva.

Palavras-chave: Antinocicepção. Terpeno. Formalina. Terpinoleno.

1. Introdução

De acordo com Kavaliers, 1988a, a nocicepção é considerada sensação produzida por um estímulo com uma intensidade suficiente para ocasionar uma lesão em potencial e conseqüentemente provocar uma série de comportamentos protetores dos tecidos lesados. Por sua vez, a expressão da resposta nociceptiva é determinada por uma série de fatores como: anatomia morfológica, fisiologia neural, além da sua modulação através de vários fatores biológicos tanto endógenos quanto exógenos, sendo assim uma experiência perceptual com certa complexidade e que de fato é essencial para qualquer

¹ Universidade Regional do Cariri: melissa.lopes@urca.com.br

² Universidade Regional do Cariri: isis.menezes@urca.com.br

³ Universidade Regional do Cariri: rayaneoliveirabio@gmail.com

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

⁵ Universidade Regional do Cariri: lysdsyure@gmail.com

⁶ Universidade Regional do Cariri: anitaoliveira24@yahoo.com.br

⁷ Universidade Regional do Cariri: andrezaurca@gmail.com

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”



mamífero. Compreende-se que a nocicepção são respostas comportamentais e neurofisiológicas da dor dissociado do caráter cognitivo-afetivo da resposta (Lapa et al., 2007). Após a lesão tecidual e inflamação, os nociceptores são sensibilizados de tal maneira que estímulos previamente leves ou ineficazes se tornam dolorosos (Verri Jr et al., 2006). Receptores da dor ou nociceptores são terminações nervosas livres, amplamente presentes em todos os tecidos e órgãos, como camadas superficiais da pele, na parede que reveste a luz dos órgãos, no parênquima de órgãos sólidos, nas paredes das artérias e veias, nos ossos, nas articulações, exceto no tecido nervoso (Guyton & Hall, 2011; Lent, 2010).

A dor, especialmente a aguda, é fundamental para a preservação da integridade do indivíduo, porque é um sintoma que alerta para a ocorrência de lesões no organismo, à dor crônica não tem este valor biológico, porém é uma importante causa de incapacidade (TEIXEIRA, 1990).

Os óleos essenciais são empregados e explorados há cerca de 3.500 anos pela humanidade (Scott, 2005). De forma geral, os óleos essenciais são constituídos majoritariamente por terpenos ou seus derivados, entre eles o pinus, bergamota, limão (Correia et al., 2008; Viegas Júnior, 2003). Sendo assim, os terpenos possuem atividades anti-inflamatórias, atividade fumigativa em moscas, antioxidante. De acordo com Ravindra & Kulkarni, 2015, essas substâncias possuem uma ampla e significativa utilização na indústria alimentícia contribuindo no reforço ou na melhora da qualidade sensorial dos alimentos.

Os Monoterpenos, pertencentes ao grupo de compostos químicos denominados "terpenos", eles são as moléculas mais representativas que constituem 90% dos óleos essenciais e possuem uma grande variedade de estruturas (Bakkali et al., 2008), podendo ser definidos como “alcenos naturais”, isto é, apresentam uma dupla ligação carbono-carbono sendo caracterizado como um hidrocarboneto insaturado (Mc Murry, 2011). O terpinoleno é um monoterpene monocíclico usado em aromatizantes, perfumes e em produtos de limpeza, possui alta lipofilicidade e solubilidade sanguínea (FALK et al., 1990). Encontra-se presente na composição de óleos vegetais como em algumas espécies de pinheiros: *Manilla elemi*, *Nectranda elaiophora* e *Dacrydium*, *Rosmarinus officinalis* L. (NAPOLI et al., 2015).

2. Objetivo

Verificar a atividade antinociceptiva do terpinoleno por meio do ensaio de formalina 2,5%.

3. Metodologia

3.1 Drogas e reagentes

O terpinoleno foi obtido através da Sigma aldrich.

3.2 Animais

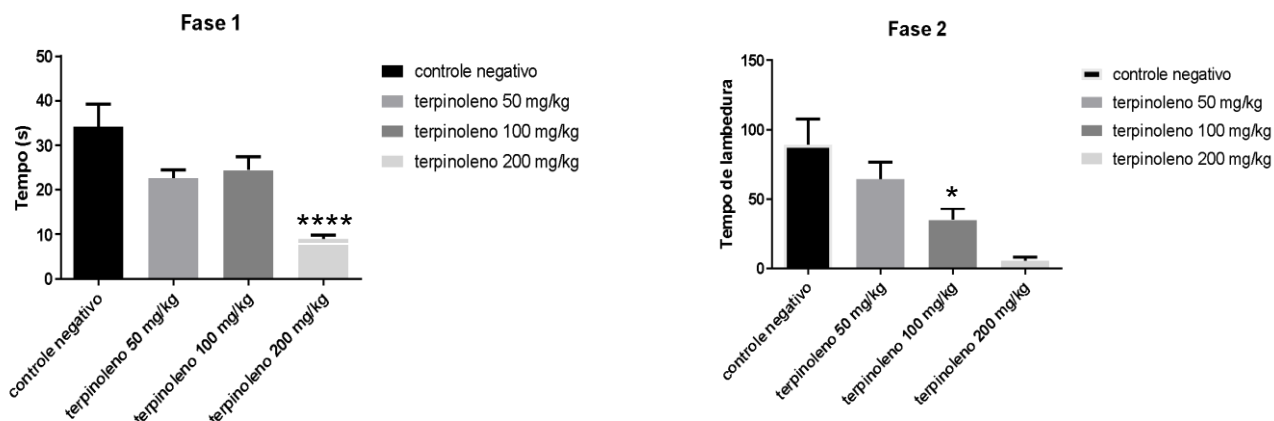
Para realização dos testes *in vivo*, foram utilizados camundongos (*Mus musculus*), albinos, cepa *Swiss* de ambos os sexos, com massa corpórea delimitada entre 20 e 30 g, escolhidos randomicamente. Estes foram mantidos acondicionados em gaiolas de polipropileno e mantidos em ambiente com temperatura entre $22 \pm 3^\circ\text{C}$, ciclo claro/escuro de 12 h e com livre acesso à água potável e ração específica para roedores (Labina, Purina®). Aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Regional do Cariri - CEUA (Nº 00346/2019.2).

3.3 Teste de formalina á 2,5%

Os camundongos *Swiss* foram divididos em grupos de seis para uma administração via oral de: H₂O para injeção (controle negativo), terpinoleno nas doses de 50 ou 100 ou 200 mg/kg. Após 1 hora da administração oral os animais foram submetidos a uma injeção de 20µL de formalina a 2,5 % na pata direita (espaço sub-plantar), sendo logo após a aplicação, foram colocados individualmente sob um funil de vidro invertido, ao lado de um espelho, tendo como finalidade facilitar na observação. O tempo transcorrido (em segundos) que o animal lambeu e/ou mordeu a pata durante a primeira (0-5 min) e segunda fase (15-30 min) foi registrado (TJØLSEN et al., 1992).

4. Resultados

Figura 1: Efeito do terpinoleno nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg 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"



Os valores em cada coluna apresentam a média \pm E.P.M (erro padrão de média) na 1ª fase (0 a 5 min). One-way ANOVA seguida do teste de Tukey (*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$ vs. controle negativo). Os valores em cada coluna apresentam a média \pm E.P.M (erro padrão de média) na (2ª fase) 15 a 30 min. One-way ANOVA seguida do teste de Tukey (*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$ vs. controle negativo).

Na figura 1 observa-se um percentual de inibição de 33,66%; 28,50%; 73,90% ($p = < 0,0001$) nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg respectivamente, sendo examinado o tempo de lambadura e mordedura de 0 a 5 minutos na primeira fase do teste. Em seguida foi analisado na segunda fase que as doses de 50, 100 e 200 mg/kg, apresentaram os seguintes percentuais de 27,66%; 60,75% ($p = < 0,05$); 93,46% ($p = < 0,001$) inibindo assim o tempo de lambadura e mordedura do teste de formalina. Logo, foi avaliado que na primeira fase assim como na segunda, a dose de 200 mg/kg teve maior significância.

5. Conclusão

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que o terpinoleno apresenta possível atividade antinociceptiva, porém é necessária a realização de outros ensaios para confirmação da efetividade.

6. Agradecimentos

CNPQ, URCA, CAPES E FUNCAP.

7. Referências

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. Food and chemical toxicology, v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.

CORREIA, S. J.; DAVID, J. M.; DA SILVA, E. P.; DAVID, J. P.; LOPES, L. M. X.; GUEDES, L. M. S. Flavonóides, norisoprenóides e outros terpenos das Folhas de Tapirira guianensis. Química Nova. v. 31, nº 8, p. 2056-2059, 2008.

FALK, A. A. et al. Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation. Scand. J. Work Environ. Health, v. 16, p. 372–378, 1990.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1216 p.

KAVALIERS, M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. Brain Research. Bulletin. V. 21, pp. 923-931, 1988.

LAPA, A.J. et al. Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais. 5.ed. São Paulo: Setor de Produtos Naturais, Departamento de

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"



Farmacologia, UNIFESP/EPM, 2007. 119 p.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 786 p.

MCMURRY, J. 7º Ed. Química Orgânica - Combo. São Paulo: Cengage Learning, 2011. 1344 p

NAPOLI, E. M. et al. Wild Sicilian rosemary: phytochemical and morphological screening and antioxidant activity evaluation of extracts and essential oils. Chemistry & biodiversity, v. 12, n. 7, p. 1075–1094, 2015.

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

SCOTT, R.P.W. In: WORSFOLD, P.; TOWNSHEND, A.; POOLE, C. (ed). 2º Ed. Essencial Oils. Encyclopedia of Analytical Science. Elsevier, 2005. p. 554–561.

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: na evaluation of the method. Pain, v. 51, p.5-17, 1992.

VERRI-JR., W.A. et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? Pharmacology & Therapeutics, v. 112, n. 1, p. 116-138, 2006.

VIEGAS JÚNIOR, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. Química Nova. v. 26, nº 3, p. 390-400, 2003.