



**LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE NATALENSE PARA O DESENVOLVIMENTO DO RIO
GRANDE DO NORTE
CURSO DE ENFERMAGEM**

MAGNALDO INÁCIO TAVARES MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DO CHÁ VERDE EM
MODELO EXPERIMENTAL DE DOR INFLAMATÓRIA**

ORIENTADOR: PROF. ANDRÉ LUIZ SILVA DAVIM

NATAL/RN

2011

MAGNALDO INÁCIO TAVARES MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DO CHÁ VERDE EM
MODELO EXPERIMENTAL DE DOR INFLAMATÓRIA**

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN), como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof. André Luiz Silva Davim.

**NATAL/RN
2011**

MAGNALDO INÁCIO TAVARES MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DO CHÁ VERDE EM
MODELO EXPERIMENTAL DE DOR INFLAMATÓRIA**

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN), como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof. André Luiz Silva Davim.

Monografia aprovada em _14_ / _12_ / _2011_

Prof. André Luiz Silva Davim
Orientador

Prof. Osvaldo de GoesBay Junior
Membro

Prof. Kétsia Bezerra de Medeiros
Membro

Dedico este trabalho primeiramente a Deus. Pois sem ele, nada seria possível e não estaria aqui desfrutando deste momento tão importante.

Em especial, aos meus pais MAGNALDO ALVES DE MEDEIROS e minha mãe EDILEUZA TAVARES DA SILVA MEDEIROS pelo esforço, dedicação e compreensão, em todos os momentos desta e de outras caminhadas.

Com muito amor e orgulho, dedico a minha noiva MARIA ISABEL ARAUJO BEZERRA DE MACEDO (minha nega), pelos conselhos, ensinamentos, paciência, conforto, inspiração e amor que tem me dado nestes oito anos que estamos juntos, TE AMO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo que ele tem feito por mim e por mais este ideal alcançado.

Agradeço aos meus pais, pois são os grandes responsáveis pela pessoa que sou hoje, onde sempre me apoiaram e nunca desistiram de mim frente às adversidades do caminho. Obrigado por tudo.

Aos meus irmãos, MARCOS PAULO, MARCELO E POLYANNA, pela companhia do meu dia-a-dia. Obrigado pela força.

A minha noiva Bel, que sempre me incentivou, me deu muita força, e que serviu de inspiração para que eu pudesse conquistar mais uma etapa da minha vida.

A minha família, tanto por parte materna como paterna, que acreditaram em mim e me deram muita força nessa longa jornada de graduação. Em especial ao meu tio TAVINHO. AMO TODOS.

Ao meu orientador, professor, amigo e incentivador, André Luiz Silva Davim, que foi responsável pelas minhas conquistas acadêmicas e maturação pessoal. Nunca vou esquecer das resenhas no laboratório de anatomia, dos experimentos show no biotério e da nossa visita aos E.U.A. Obrigado por acreditar em mim.

A turma da monitoria: Rafaela, Andressa, Rui, Tati, Akemi, Tarcísio, Helder, Diego, Maria Helena, Cecília, Eduarda, Passarinho, Amanda, João Faustino, Vitor, Pablo, Ayse, Juliana e Renielton. A turma do monitorassamba. A galera da base de pesquisa: Leônidas, Daniel, Kelly e Leandro. Obrigado pelo clima ótimo no trabalho, pela sintonia que não se encontra em nenhum outro laboratório do mundo. Vocês fazem parte da minha família!

Aos meus amigos do “peito”, aqueles que caminham comigo e também aqueles que nem sempre podem estar perto, mas que nem por isso deixam de

habitar, por vezes, os meus pensamentos, agradeço pela amizade, companheirismo, dedicação e sinceridade nas palavras.

Aos professores e funcionários da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte(FARN), que de diferentes formas contribuíram para minha formação e desenvolvimento deste trabalho. Com um agradecimento especial para “Seu Flávio”. Obrigado pelo apoio que sempre tive de vocês.

Enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

MUITO OBRIGADO E QUE DEUS ABENÇOE A TODOS VOCÊS!

***“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado
é alguém que acredite que ele possa ser realizado”***

(Roberto Shinyashiki)

RESUMO

A dor é uma das maiores queixas na área médica, e a identificação de compostos que possam tratar efetivamente os estados dolorosos, sem induzir efeitos colaterais, permanece um grande desafio dos pesquisadores da área. O chá verde é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, é extraído das folhas e brotos da *Camelliasinensis*, e vem despertando interesse dos estudiosos a respeito de seus efeitos biológicos, atribuindo esses efeitos a um composto encontrado em maior abundância no chá verde, os polifenóis, compostos esses que compreendem o maior grupo dentre os compostos bioativos nos vegetais, e em destaque as catequinas. As catequinas no chá são encontradas em quatro formas: a epicatequina (EC), epigallocatequina (EGC), galato-3-epicatequina (ECG), epigallocatequina 3-galato (EGCG), sendo a última atribuída a maior responsável pelos efeitos terapêuticos. Dentre os efeitos biológicos descritos na literatura estão as atividades de quimioproteção, redução da gordura corporal, antiinflamatório, antioxidante que de forma direta ou indireta protege contra patologias associadas ao processo de envelhecimento, dentre outros. Outro efeito associado ao chá verde, é sobre o sintoma da dor, dor essa que é uma experiência sensorial e emocional de caráter desagradável provocada por lesão tissular ou atribuída a tal, onde possui um eficaz tratamento com os analgésicos sintéticos encontrados no mercado que por sua vez apresentam variados efeitos adversos trazendo uma má qualidade de vida para quem necessita do uso prolongado destes fármacos, justificando a incessante busca de novas substâncias que possuam bom efeito analgésico, mas que atenuem os efeitos adversos. Diante disso o objetivo do presente estudo foi avaliar o potencial analgésico do chá verde em modelo experimental de dor inflamatória através do teste de contorções abdominais em camundongos. O chá verde, contendo 5% de catequina, (0,6mg/20g por animal) e a Aspirina (ASS), (0,1mg/10g), foram administrados por via oral por técnica de gavagem e em seguida induzida a dor inflamatória, após as análises dos dados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre chá verde e a Aspirina mostrando que o chá apresenta um bom efeito analgésico, podendo servir como terapia alternativa para pessoas portadoras de patologias crônicas inflamatórias que necessitam do uso prolongado de analgésicos sintéticos. Beneficiaria o SUS, por ser um sistema com déficits financeiros, como também as classes menos favorecidas financeiramente, pois além da fácil manipulação do chá, possui uma boa acessibilidade e baixo custo.

Palavras-chave: Chá verde. Catequina. Analgésicos. Dor

ABSTRACT

Pain is one of the biggest complaints in the medical field, the identification of compounds that can effectively treat painful conditions, without inducing side effects, remains a major challenge for researchers. The green tea is one of the most widely beverages consumed around the world, is extracted from the leaves and buds of *Camellia sinensis*, and has aroused the interest of scholar about their biological effects, attributing these effects to a compound found greater abundance in tea, polyphenols, these compounds which comprise the largest group among the bioactive compounds in vegetables, and highlighted, the catechins. In tea, the catechins are found in four ways: epicatechin (EC), epigallocatechin (EGC), epicatechin-3 gallate (ECG), epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the latter being attributed largely responsible for the therapeutic effect. Among the biological effects described in the literature are activity quimioprotecti, body fat reduction, antiinflammatory, antioxidant that directly or indirectly protect against diseases associated with aging, such others. Another effect associated with green tea is on the symptom of pain, this pain is an unpleasant sensory and emotional harshness caused by tissue damage or assigned to it, where it has an effective treatment with the synthetic painkiller found in the market which in turn offers a variety of adverse effect bringing a poor quality of life for those who need long-term use of these drugs, which explains the constant search for new substances that possess good analgesic effect, but to mitigate the adverse effect. Given that the objective of this study was to evaluate the analgesic potential of green tea an experimental inflammatory model of pain through the abdominal writhing test in mice. Green tea containing 5% catechin, (0.6mg/20g per animal) and Aspirin, (0.1mg/10g) were administered orally by gavage technique and then induced inflammatory pain, was not find difference statistically significant difference between green tea and Aspirin showing that tea a good analgesic effect, can serve as an alternative therapy for people with chronic inflammatory diseases that require prolonged use of synthetic analgesics for the SUS, as a system with financial deficits, and less wealthy class, as well as easy manipulation of tea, has a good accessibility and low cost.

Key words: Green tea. Catechins. Analgesic. Pain.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EGC	Epigallocatequina
EC	Epicatequina
EGCG	Epigallocatequina- 3 -galato
ECG	Epicatequinagalato
FNT	Fator de Necrose Tumoral
FNT α	Fator de Necrose Tumoral ALFA
AINES	Antiinflamatórios não esteroidais
<i>IFIC</i>	InternationalFoodInformationCouncil
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SNC	Sistema nervoso central
ATP	Adenosina trifosfato
PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína quinase C
TRP	Potencial receptor transiente
IL-1 β	Interleucina1 BETA
IL-6	Interleucina6
IL-8	Interleucina8
GRD	Gânglio de raiz dorsal
CAMP	Adenosina monofosfato cíclico
COX-1	Cicloxygenase1
COX-2	Cicloxygenase2
i.p.	Intraperitoneal

CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
P 38 MAPK	Proteínaquinase ativada por mitógeno
SP	Substância P
NGF	Fator de crescimento nervoso
TRKA	Tirosinacina A
SDF-1	Célula derivada do fator 1
MCP-1	Proteína quimiotática para monócitos do tipo 1
MIP 1 α	Proteína 1 ALFA inflamatória de macrófagos
GluR1	Subunidade 1 do receptor glutaminérgico
GluR2	Subunidade 2 do receptor glutaminérgico
UVB	Radiação Ultravioleta B
NF-KB	Fator de transcrição KAPPA B
TBX	Tromboxano
HHT	12-ácido-hidroxiheptadecotrienoico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	DOR	15
2.1	DOR INFLAMATÓRIA	19
2.2	DOR NEUROGÊNICA	23
3	ANALGÉSICOS SINTÉTICOS	25
3.1	ANALGÉSICOS OPIÓIDES	25
3.2	ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)	27
4	CHÁ VERDE	30
4.1	FUNÇÕES TERAPÊUTICAS DO CHÁ VERDE	33
4.1.1	Quimioproteção	33
4.1.2	Redução da gordura corporal	35
4.1.3	O efeito antioxidante	35
4.1.4	Ação Antiinflamatória	37
5	OBJETIVO GERAL	39
6	METODOLOGIA	40
6.1	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	40
6.2	MATERIAIS E MÉTODOS, GRUPO EXPERIMENTAL	41
6.3	PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE DOR INFLAMATÓRIA:TESTE DE CONTORÇÃO ABDOMINAL	41
6.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	42
7	RESULTADOS E DISCUSSÕES	43
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO A – DECLARAÇÃO DOS RESÍDUOS	59

1 INTRODUÇÃO

A dor tem importância clínica fundamental, pois é uma das queixas mais comuns dos pacientes que procuram centros de atendimento médico. No Brasil, e em outros países, de 10 a 50% dos indivíduos procuram auxílio médico por razões relacionadas a dor. (BOVIN et al, 1994; TEIXEIRA et al, 1995; TEIXEIRA, 2006).

A ocorrência de dor é frequente em decorrência dos novos hábitos de vida, do decréscimo da tolerância ao sofrimento pelo homem moderno, do prolongamento da vida dos indivíduos em geral e dos doentes com afecções clínicas naturalmente fatais. (PIMENTA; TEIXEIRA, 2000).

A dor aguda tem função biológica de preservação, integridade e defesa corporal, pois denota uma lesão ou iminência de lesão tecidual. Por outro lado, a dor crônica é uma das principais causas de incapacidade e afastamento do trabalho, perda da capacidade de cumprir as tarefas diárias e da qualidade de vida. Apesar dos avanços nas diversas áreas de conhecimento relacionadas à dor, como epidemiologia, fisiopatologia e terapêuticas, os resultados dos tratamentos, bem como a prevenção de queixas recorrentes ainda não são satisfatórios. (TEIXEIRA; FIGUEIRÓ, 2001; TEIXEIRA, 2006).

Duas são as principais classes de analgésicos utilizados na terapia atual para o tratamento da dor, os opióides e os Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINEs), que embora eficazes, apresentam efeitos adversos que tornam o tratamento clínico limitado. (NEGUS et al, 2006; WOODCOCK et al, 2007). Os opióides estão associados principalmente à constipação, depressão respiratória, dependência, náuseas e vômitos, (SCHUG; GANDHAM, 2006), enquanto o uso de antiinflamatórios não esteroidais clássicos pode levar a uma grande variedade de eventos adversos, como úlceras e redução da função plaquetária, aumentando assim risco de hemorragias. (BRUNE, 2007).

A identificação de compostos que possam tratar efetivamente os estados dolorosos, sem induzir efeitos colaterais, permanece um grande desafio na pesquisa médica. O chá verde, uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, vem despertando o interesse de pesquisadores de todo o mundo devido aos seus efeitos biológicos, atribuindo esses efeitos a um composto encontrado em maior abundância no chá verde, os polifenóis, compostos esses que compreendem o

maior grupo dentre os compostos bioativos nos vegetais, e em destaque as catequinas. As catequinas são encontradas em quatro formas: a Epicatequina (EC), Epigallocatequina (EGC), Galato-3-Epicatequina (ECG), Epigallocatequina 3-Galato (EGCG), sendo a última considerada a maior responsável pelos efeitos terapêuticos do chá verde. Dentre os efeitos mais relatados na literatura, estão a atividade quimioprotetora, antioxidante, que de forma direta ou indireta protege contrapatologias associadas ao processo de envelhecimento, atividade antiinflamatória, redução da gordura corporal, dentre outros. (SCHULZ et al, 2002; SHENEFELT et al, 2002; LIN et al, 2005; RIETVELD et al, 2003; SENGHER et al, 2010). Outro efeito associado às catequinas, é sobre o sintoma da dor, dor essa que é uma experiência sensorial e emocional de caráter desagradável provocada por lesão tissular, ou atribuída a tal. (SCHMITZ et al, 2005).

A descoberta de novos fármacos a partir de plantas conduziu ao isolamento de muitas substâncias que ainda hoje são utilizadas clinicamente. (BALUNAS et al, 2005), ou então serviram como protótipos para a síntese de novos fármacos (VIEGAS, 2006; FABRICANT, 2001). Estima-se que 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica atual foram desenvolvidos a partir de fontes naturais: 25% de plantas, 13% de micro-organismos e 3% de animais. Dos fármacos aprovados no período entre 1981 e 2002, cerca de 60% eram produtos naturais ou foram desenvolvidos a partir destes. (CALIXTO, 2003; NEWMAN, 2007).

Substâncias de origem vegetal, pertencentes às mais diversas classes químicas, possuem atividade antiinflamatória comprovada cientificamente. Dentre elas, destacam-se terpenos, (SIMÕES et al, 2004; BRINKER et al, 2007) taninos (SIMÕES et al, 2004) alcalóides, (SIMÕES et al, 2004; RAMSEWAK et al, 1999), lignanas, (BAN et al, 2002; KASSUYA et al, 2006) saponinas, (SIMÕES et al, 2004) cumarinas, (SILVAN et al, 1996) e flavonóides, (MIDDLETON et al, 2000; SIMÕES et al, 2004).

Os flavonóides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural. Essa classe de metabólitos secundários é amplamente distribuída no reino vegetal (SIMÕES et al, 2004). São encontrados em frutas, vegetais, sementes, cascas de árvores, raízes, talos, flores e em seus produtos de preparação, tais como os chás e vinhos (NIJVELDT et al,

2001). Apresenta um núcleo característico C6-C3-C6, sendo biossintetizados a partir das vias do ácido chiquímico e do ácido acético. (CAZAROLLI et al, 2008).

A diversidade estrutural dos flavonóides pode ser atribuída ao nível de oxidação e às variações no esqueleto carbônico básico, promovidas por reações de alquilação, glicosilação ou oligomerização. (TAHARA, 2007). Os flavonóides podem ser encontrados como agliconas ou sob a forma de glicosídeos e/ou derivados metilados e/ou acilados (SIMÕES et al, 2004). As modificações no anel central dessas substâncias levam à diferenciação em subclasses distintas, tais como: chalconas, flavanonas, flavanonóis, flavonas, flavonóis, isoflavonas, flavan-3-ols e antocianidinas. (VEITCH, 2008; BOOTS, et al, 2008). Estudos relacionando a estrutura-atividade de flavonóides são importantes no processo de busca de novos agentes antiinflamatórios.

O controle eficaz e seguro da dor são de fundamental importância para proporcionar o maior grau possível de conforto e satisfação ao paciente. Apesar da existência de vários analgésicos opióides e não-opióides, muitos pacientes ainda sofrem com o controle inadequado da dor. Entretanto, inibir a COX-2 parece ser uma estratégia interessante para o tratamento de dores inflamatórias persistentes, as quais são bastante prevalentes e muitas vezes irresponsivas à terapêutica existente. Assim, torna-se cada vez maior a procura por novos agentes analgésicos que apresentem boa eficácia e poucos efeitos colaterais. Diante disso o objetivo do trabalho é avaliar o potencial analgésico das catequinas presentes no chá verde em modelo experimental de dor inflamatória induzida pelo ácido acético a 0,6%.

2DOR

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tissular real ou potencial e descrita em termos de tal dano. (CALIL; PIMENTA, 2005).

A integridade dos organismos vivos é garantida através da interação de dois sistemas altamente especializados: o sistema imune e o nervoso. O principal componente do sistema nervoso central, o encéfalo, tem a capacidade de receber e integrar as informações recebidas de todas as partes do organismo. (JULIUS; BASBAUM, 2001). Assim, o encéfalo tem a habilidade de recordar e detectar qualquer agressão. Considerando que em condições fisiológicas as atividades do sistema imune nunca atingem a consciência, a dor é o mecanismo utilizado pelo organismo como alerta sobre a presença de um estímulo agressor. (VANDERAH, 2007). E resulta em estratégias comportamentais complexas no intuito de evitar contato com tal estímulo. (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). O componente fisiológico da dor é denominado nocicepção, que consiste na recepção dos estímulos nocivos pelos nociceptores, estruturas especializadas localizadas nas terminações dos neurônios sensoriais primários que codificam e conduzem os sinais do estímulo nocivo aos centros superiores do SNC, onde ocorrerá a interpretação consciente da dor (WALL; MELZACK, 1999; JULIUS; BASBAUM, 2001).

As fibras aferentes primárias possuem características bastante distintas (por exemplo, limiares de ativação e sensibilidade) em relação a outras fibras sensoriais nervosas. As fibras A β , por exemplo, são mielinizadas e de alto calibre, responsáveis por detectar estímulos inócuos aplicados na pele, músculos e articulações, e por isso não estão, normalmente, relacionadas à transmissão dolorosa. Já as fibras C e A δ , de menor calibre, estão relacionadas à transdução e condução do estímulo nociceptivo; enquanto as fibras C são não mielinizadas, as fibras A δ são pouco mielinizadas, possuindo maior velocidade de condução do impulso nervoso que as primeiras. (JULIUS; BASBAUM, 2001).

Entretanto, em algumas situações a dor não representa mais seu papel protetor, podendo surgir espontaneamente a partir de uma hipersensibilidade dolorosa, sendo provocada por estímulos normalmente inócuos, onde recebe o nome de alodínia, ou ainda ser exagerada e prolongada frente um estímulo

nocivo, por isso denominada hiperalgesia. (LOESER; TREEDE, 2008). Esta hipersensibilidade dolorosa surge como resultado de uma sensibilização central e periférica, provocada por um estímulo nocivo persistente ou uma resposta inflamatória. Este evento induz plasticidade no sistema nervoso caracterizado por aumento no número de espinhos dendríticos, brotamento de novos botões sinápticos e aumento na expressão de alguns receptores presentes nos nociceptores, entre outros. (LATREMOLIERE; WOOLF, 2009). Assim, a sensibilização é caracterizada por atividade espontânea dos neurônios, aumento da resposta a estímulos supraliminares e diminuição do limiar de ativação dos nociceptores, induzidas pela plasticidade. Além disso, esse processo de sensibilização leva à ativação de nociceptores silenciosos, denominados assim por não se excitarem frente estímulos fisiológicos ou dolorosos. (WOOLF, 1989). O glutamato, um aminoácido excitatório, é o neurotransmissor predominante em todos os nociceptores, bem como na maioria das sinapses no SNC, e está diretamente envolvido com a propagação da informação dolorosa aos centros superiores. (JULIUS; BASBAUM, 2001; BEIRITH et al, 2003).

Muitas dores clínicas persistentes são dependentes, pelo menos em parte, do aumento na eficácia sináptica da sinalização glutamatérgica nas vias nociceptivas (BLEAKMAN et al, 2006). O glutamato exerce suas ações através de dois grupos distintos de receptores, um formado por receptores acoplados a canais iônicos, denominados ionotrópicos e outro formado por receptores acoplados à proteína G, denominados metabotrópicos. Alguns autores sugerem que a plasticidade sináptica associada à sensibilização central depende principalmente das alterações induzidas nas propriedades biofísicas dos receptores ionotrópicos de glutamato (por exemplo, receptores AMPA e NMDA) (JI et al, 2003; BORSSOK et al, 2007).

A sensibilização dos nociceptores ocorrida, por exemplo, em casos de mudança de temperatura (estímulo nocivo térmico), diferença osmótica ou distensão do tecido (estímulo nocivo mecânico), resulta da liberação local de mediadores químicos tais como a bradicinina, prótons, metabólitos do ácido araquidônico, ATP, citocinas, aminoácidos excitatórios, opióides, entre outros (JULIUS; BASBAUM, 2001; ROCHA et al, 2007). Estes mediadores interagem com receptores específicos, levando à propagação do sinal nociceptivo graças ao aumento na permeabilidade da membrana neuronal aos cátions e consequente geração do potencial de ação. (RAJA et al, 1999; COSTIGAN; WOOLF, 2000). É importante ressaltar que estes

mediadores podem ser liberados não somente pelos neurônios sensoriais, mas também por fibras do sistema nervoso autônomo simpático e células não neuronais como plaquetas, células endoteliais, fibroblastos, células de Schwann e células inflamatórias. (BESSON, 1997).

Quando o estímulo provoca a lesão tecidual, há o desencadeamento do processo inflamatório. As células lesadas liberam enzimas de seu interior, que no ambiente extracelular degradam ácidos graxos de cadeia longa e atuam sobre os cininogênios, dando origem à formação de cininas. As cininas são pequenos polipeptídeos da $\alpha 2$ -calicreína presente no plasma ou nos líquidos orgânicos. A calicreína, uma enzima proteolítica que é ativada pela inflamação, atua imediatamente sobre a $\alpha 2$ -globulina, liberando a cinina denominada calidina, que é, assim, convertida em bradicinina por enzimas teciduais (cininases). Uma vez formada, a bradicinina provoca intensa dilatação arteriolar e aumento da permeabilidade capilar, contribuindo para a propagação da reação inflamatória. (REGOLI et al, 1998; ROCHA et al., 2007). Quando outra enzima, a fosfolipase A, age sobre a membrana celular, provoca a liberação de ácido araquidônico, que ao ser metabolizado por ciclooxigenases e/ou lipoxigenases produz prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. (O'BANION, 1999). Estes mediadores, a bradicinina e principalmente a prostaglandina E2 (PGE2), causam alterações em receptores específicos (receptores TRP) acoplados a canais iônicos ativados por ligantes via ativação do AMPc, e das proteínas quinases A (PKA) e C (PKC), reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, reduzindo o limiar de excitabilidade dos nociceptores. (ROCHA et al, 2007).

Os receptores TRP, sigla para *potencial receptor transiente*, constituem uma família de canais catiônicos localizados nos terminais periféricos dos nociceptores e responsáveis pela detecção do estímulo nocivo, uma vez que sua ativação contribui para a geração do potencial de ação necessário para transmissão da informação nociceptiva. (TOMINAGA, 2007).

A dor aguda inicia-se com uma lesão, e substâncias alogênicas são sintetizadas no local ou ali liberadas, estimulando terminações nervosas (nociceptores) de fibras mielinizadas finas ou amielínicas. O impulso é carregado através dessas fibras nociceptivas para o corno posterior da medula ou para os núcleos sensitivos, no caso de nervos cranianos. Nesses locais, pode ocorrer modulação (amplificação ou supressão) do sinal, antes de ser projetado para as

áreas específicas do tronco encefálico, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral, onde é interpretado. Ao longo dessas vias de condução da dor geram-se reflexos que envolvem alterações neuroendócrinas. (CALIL; PIMENTA, 2005).

A persistência desses processos reacionais em função da permanência da dor aguda resulta na formação de círculos viciosos com progressivo aumento das disfunções orgânicas e dos efeitos prejudiciais ao paciente traumatizado como hipoventilação, aumento do trabalho cardíaco, diminuição da perfusão sanguínea periférica e contração muscular reflexa (CALIL; PIMENTA, 2005).

Segundo Dellaroza (2007) a dor crônica é “aquela que persiste além do tempo razoável para a cura de uma lesão”. É também descrita como aquela associada a processos patológicos crônicos, que causam dor contínua ou recorrente em intervalos de meses ou anos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê para o ano 2025, que haverá 30 milhões de idosos, o que corresponderá a 10% da população brasileira e esse processo de envelhecimento, na maioria das vezes, não se caracteriza como um período saudável e de independência. Ao contrário, caracteriza-se pela alta incidência de doenças crônicas e degenerativas que, muitas vezes, resultam em elevada dependência. (DELLAROZA et al, 2007).

Muitos desses quadros são acompanhados por dor e, em significativa parcela deles, a dor crônica é a principal queixa do indivíduo, fato que pode interferir de modo acentuado na qualidade de vida dos idosos.

Entre as consequências que a transição demográfica e a longevidade têm trazido à sociedade, a dor é das mais significativas. A dor é compreendida como um fenômeno multifatorial, e a lesão tecidual, aspectos emocionais, sócio-culturais e ambientais são fatores que compõem o fenômeno. (DELLAROZA et al, 2007).

A dor crônica, como uma doença e não um sintoma, pode ter consequências na qualidade de vida. Fatores como depressão, incapacidade física e funcional, dependência, afastamento social, mudanças na sexualidade, alterações na dinâmica familiar, desequilíbrio econômico, desesperança, sentimento de morte e outros, encontram-se associados a esse tipo de dor. (DELLAROZA et al, 2007).

A dor passa a ser o centro, direciona e limita as decisões e comportamentos do indivíduo. Acarreta ainda, fadiga, anorexia, alterações do sono, constipação, náuseas, dificuldade de concentração, entre outros. (DELLAROZA et al, 2007).

A impossibilidade de controlá-la traz sempre sofrimento físico e psíquico. (PIMENTA et al, 2000; DELLAROSA et al, 2007). Todos esses fatores associados parecem aumentar a morbidade entre os idosos e onerar o sistema de saúde.

2.1 DOR INFLAMATÓRIA

A dor e o sistema imunológico influenciam-se mutuamente, o que torna difícil determinar se o bloqueio da nocicepção contribui para a redução da produção de citocinas pro-inflamatórias, resultando em dor menos intensa. (SHAVIT, 2006).

A idéia tradicional do microambiente pós-trauma revela que a migração de leucócitos associados à inflamação é responsável por secretar mediadores químicos que produzem dor. Entretanto, evidências atuais sugerem que a função da resposta inflamatória na geração de dor não é limitada apenas a efeitos produzidos pela migração de leucócitos. Desse modo, acredita-se que as citocinas pro-inflamatórias que participam do processo anóxico podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (microglia e astrócitos), tanto no sistema nervoso periférico quanto no central, e que essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais anóxicos e exacerbação dos processos de dor. Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle. (WATKINS et al, 2002; MILLER et al, 2009).

As primeiras citocinas formadas após lesão tecidual ou infecção são interleucina 1 beta ($IL-1\beta$) e fator de necrose tumoral alfa ($FNT\alpha$), as quais atuam diretamente sobre receptores específicos dos neurônios sensitivos e leva à síntese “em cascata” de outros efetores, como outras citocinas, quimiocinas, prostanoídes, neurotrofinas, óxido nítrico, cininas, lipídeos, trifosfato de adenosina (ATP) e membros da via do complemento. Esses elementos, por sua vez, causam proliferação e hipertrofia de células gliais no sistema nervoso central, com a liberação de citocinas pro-inflamatórias relevantes, como $FNT\alpha$, fator de necrose tumoral (FNT), $IL-1\beta$, e interleucina 6 ($IL-6$), formando uma rede complexa de ativação interdependente. (ZHANG, 2007; SHAVIT, 2006; OBATA et al, 2006; MILLER et al, 2009).

O FNT α reduz o limiar para a ativação de fibras nervosas periféricas do tipo C relativas a estímulos mecânicos, através de extravasamento de plasma, gerando alodinia mecânica. Ele aumenta as correntes iônicas nos canais de sódio resistentes a tetrodotoxina nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) através da ativação de receptores fator de necrose tumoral 1 (FNTR1) e da proteínaquinase ativada por mitogeno p38 (p38 MAPK). Este, em geral, é encontrado junto aos canais de sódio no GRD, e sua fosforilação direta provoca aumento na densidade de corrente, o que contribui para dor inflamatória e neuropática. O FNT também atua na condutância dos canais de potássio por meio da ativação da proteína quinase C (PKC), o que afeta a capacidade de as células gliais permitirem a saída de potássio intracelular e removerem o glutamato liberado após um estímulo, resultando em maior vulnerabilidade neuronal. (SOMMER et al, 2010; HUDMON et al, 2008).

A substância P (SP) atua como um neurotransmissor, neuromodulador ou fator trófico por meio da ligação aos receptores neurocinina-1. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um potente vasodilatador e também está envolvido na indução da dor. A IL-1 β estimula a liberação de SP e CGRP, enquanto a IL-6 favorece a síntese de SP em neurônios sensitivos. O FNT induz a produção de SP em gânglios simpáticos. A IL-1 β também ativa os receptores B1 de bradicinina, gerando hiperalgesia térmica. O FNT e a IL-1 β ativam os receptores B2, causando hiperalgesia inflamatória. A própria bradicinina pode induzir a secreção de FNT e IL-1 β a partir de macrófagos, formando um ciclo vicioso de nocicepção.

É importante notar que a IL-1 β isolada é incapaz de estimular os neurônios do GRD, porém, com IL-6 e FNT α , produz aumento rápido da sensibilidade do receptor TRPV1 e da liberação de CGRP, o que leva a sensibilização térmica. O FNT, a IL-1 β e a IL-6 são potentes indutores da ciclo-oxigenase-2 e, em consequência, da prostaglandina 2 (PGE2), tanto no local da lesão quanto na medula espinal, aumentando a sensibilidade dos neurônios a estímulos dolorosos químicos, térmicos e mecânicos.

Além disso, muitas ações de FNT α e IL-1 β são realizadas pelo fator de crescimento nervoso (NGF), através da ligação aos receptores de tirosinocinase-A (trkA). Nos tecidos inflamados, o NGF promove proliferação, granulação e liberação de mediadores inflamatórios dos macrófagos, inclusive o próprio NGF, gerando um ciclo de autoativação. No sistema nervoso, o NGF atua tanto periférica quanto centralmente, por meio de alteração genética e regulação postranslacional de

receptores e canais iônicos (como TRPV1, PKA, PKC, MAPK e canais de sódio resistentes a tetrodotoxina), induzindo hiperalgesia térmica e mecânica. O NGF também pode provocar sensibilização periférica pela ativação da 5-lipoxigenase, a qual converte ácido araquidônico em leucotrienos, e estes tornam os aferentes nociceptivos excitáveis a estímulos térmicos e mecânicos.(SOMMER et al, 2010; SHAVIT, 2006; MILLER et al, 2009; CUNHA et al, 2007).

As quimiocinas são proteínas pequenas, secretadas por células sanguíneas periféricas, neurônios ou células gliais, exercendo a maior parte das funções através da ativação de receptores acoplados a proteína-G (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4 e CX3CR1). São responsáveis primariamente pela migração de leucócitos ao local da lesão tecidual ou infecção, mas também participam da transmissão sináptica e da formação de sistemas de segundo mensageiro em neurônios e células da glia, favorecendo o processo anóxico. Com base na presença e na posição dos primeiros resíduos de cisteína, faz-se uma classificação em quatro grupos: quimiocinas CC (RANTES, MCP-1/CCL2, MIP-1 α e MIP-1 β), que possuem duas cisteínas adjacentes; quimiocinas CXC (IL-8, SDF1), com um aminoácido entre os dois resíduos de cisteína; quimiocinas C (linfotactina); e quimiocinas CX3C (fractalquina), com três aminoácidos entre duas cisteínas. (ZHANG et al, 2007; CURFS et al, 1997; ABBADIE et al, 2009).

As quimiocinas CXC, tais como célula derivada do fator 1 (SDF-1), agem através de receptores CXCR4 em neurônios e/ou astrócitos, influenciando a liberação de glutamato, e afetam a excitabilidade e a apoptose neuronal. A interleucina 8 (IL-8), provoca a expressão do ácido gama-aminobutírico (GABA), em sinapses centrais. A proteína quimiotática para monócitos do tipo 1 (MCP-1/CCL2), modifica negativamente as correntes induzidas por GABA e/ou facilita eventos excitotóxicos no sistema nervoso central de ratos.(SOMMER et al, 2010; MILLER et al, 2008).

A MCP-1/CCL2 está distribuída principalmente nos neurônios do gânglio da raiz dorsal e do corno dorsal da medula espinal. Tem alta afinidade pelos receptores CCR2 e um potente quimiotático e ativador de monócitos, células-T, células matadoras naturais e eosinófilos. No gânglio da raiz dorsal, pode estimular os neurônios nociceptivos primários por processo autócrino e/ou parácrino, talvez devido a um fenômeno de excitação cruzada intraganglionica. Além disso, a MCP-1/CCL2 sintetizada no gânglio da raiz dorsal e deslocada para o corno dorsal da

medula, onde altera a atividade de neurônios pós-sinápticos e células gliais, facilitando a transmissão anóxica. (SOMMER et al, 2010; ZHANG, 2007).

O efeito quimiotático da citocina RANTES alcança uma variedade de leucócitos, incluindo monócitos, macrófagos, microglia, células-T, eosinófilos, basófilos e neurônios do gânglio da raiz dorsal, através de receptores CCR1, CCR3 e CCR5. A RANTES tem sua importância nas neuropatias periféricas dolorosas associadas ao HIV-1, aumentando a entrada de cálcio nos neurônios sensitivos através de CCR5. (BHANGOO et al, 2007).

A proteína 1 α inflamatória de macrófagos (MIP-1 α) tem maior afinidade pelos receptores CCR1, CCR3 e CCR5, e produz mobilização de cálcio em astrócitos, neurônios e leucócitos, aumentando a excitabilidade. Particularmente, sua ativação de receptores CCR1 provoca dessensibilização dos neurônios do gânglio da raiz dorsal aos agonistas de receptores opióides, provavelmente por reduzir a quantidade desses receptores na membrana. Também atua sobre os receptores TRPV1 dos neurônios nociceptivos, exacerbando a sensibilidade térmica. (SOMMER et al, 2010; MILLER et al, 2009).

A fractalquina é o único membro da família CX3C, composta por 373 aminoácidos. É expressa na membrana plasmática de células endoteliais, macrófagos, células dendríticas e de quase todos os neurônios sensitivos e do corno dorsal da medula espinal. Após sofrer ação da enzima catepsina-S, sua forma solúvel é liberada e funciona como agente quimiotático para células-T, monócitos, células matadoras naturais e microglia. Supõe-se que a fractalquina solúvel ative os receptores CX3CR1, presentes exclusivamente na microglia do sistema nervoso central, levando a fosforilação da enzima p38 MAPK, com consequente liberação de mediadores inflamatórios, estabelecendo, assim, um sistema de retroalimentação positiva que pode contribuir para um estado de dor crônica (SOMMER et al, 2010; ABBADIE et al, 2009).

Na medula espinal, o FNT e a IL-1 β provocam aumento da atividade dos receptores AMPA ou NMDA, enquanto a IL-1 β e a IL-6 inibem as correntes iônicas induzidas por GABA e glicina nos nociceptores da lâmina de Rexed, o que demonstra, claramente, que essas citocinas pro-inflamatórias favorecem o aumento da excitabilidade dos neurônios. (KAWASAKI et al, 2008).

O FNT também reduz a expressão do gene transportador de glutamato e a receptação de glutamato por outros transportadores gliais, o que estimula o processamento anóxico espinal. (NIEDERBERGER, et al, 2006)

Nos neurônios do hipocampo, o FNT promove maior expressão da subunidade 1 dos receptores glutaminérgicos (GluR1) de receptores AMPA na superfície celular. Esse fato é acompanhado por uma redução da subunidade 2 dos receptores glutaminérgicos (GluR2), que, supostamente, é o resultado do aparecimento rápido de canais AMPA/KA permeáveis ao cálcio e da menor concentração de receptores AMPA impermeáveis ao cálcio na membrana neuronal. O aumento na expressão de receptores AMPA é mediado por receptores FNTR1 e demanda a ação da inositol trifosfato quinase. Essas mudanças provocadas na densidade dos receptores AMPA induzidas pelo FNT glial podem ser responsáveis pelo rearranjo das sinapses neuronais.(SOMMER et al, 2010).

Contrariamente aos efeitos nociceptivos descritos sobre as citocinas pro-inflamatórias, o FNT α , a IL-1 β e a IL-6 também estimulam a síntese de receptores e peptídeos opióides no gânglio da raiz dorsal, que são axonalmente transportados aos tecidos periféricos inflamados, contribuindo para a analgesia. Com o mesmo intuito, as quimiocinas aumentam o número de leucócitos carreadores de peptídeos opióides no local lesionado.(PUEHLER et al, 2004; RITTNER et al, 2008).

2.2 DOR NEUROGÊNICA

A dor neuropática ou neurogênica é produzida pelo dano ao tecido nervoso. Caracteriza-se pela aparição de hiperalgesia, dor espontânea, parestesia e alodinia mecânica e por frio. (PISERA, 2005; SCHAIBLE, 2006).

A lesão de nervos periféricos induz descargas rápidas e intensas por períodos mais ou menos prolongados, na ausência de estímulos. Estes estímulos parecem produzir a ativação de receptores NMDA, originando o fenômeno de “windup” nos neurônios do corno dorsal da medula. Logo depois a indução de processos inflamatórios faz com que certos mecanismos desencadeantes da dor neurogênica sejam comuns ao da dor nociceptiva. As extremidades do nervo lesionado “aderem-se” logo após o trauma, podendo formar uma estrutura de crescimento irregular

denominada neuroma, que pode dar origem a descargas espontâneas e hipersensibilidade a estímulos mecânicos. São produzidos padrões anormais de comunicação interneuronal na periferia, nas quais um neurônio modifica a atividade de neurônios adjacentes.

Logo após a lesão, as fibras simpáticas (que normalmente não afetam a sinalização dos terminais sensoriais) respondem a estímulos, tanto na periferia como nos gânglios da raiz dorsal, a agonistas α (norepinefrina), em particular os neurônios A β . Os neurônios aferentes lesados também sofrem alterações fenotípicas, observando-se maior expressão de peptídeos pró-nociceptivos, como a colecistoquinina. (TJOLSEN; HOLE, 1993; LAMONT; TRANQUILLI, 2000; J.L.; STRICHARTZ, 2004; SCHAIBLE, 2006).

Segundo Pitcher e Henry (2004), em consequência das alterações fenotípicas que acontecem durante a neuropatia periférica, os aferentes mielinizados sintetizam e liberam substância P que ligam-se a receptores NK-1. O resultado é a expressão de neurônios nociceptivos espinhais que respondem de forma exagerada a estímulos inócuos. Uma importante seqüela da injúria nervosa e outras doenças do sistema nervoso como ataques virais, e a apoptose de neurônios na periferia e no sistema nervoso central. A apoptose parece induzir sensibilização e perda do sistema inibitório, causando um processo irreversível. (ZIMMERMANN, 2001).

3 ANALGÉSICOS SINTÉTICOS

Alguns dos fármacos analgésicos “clássicos”, notadamente os opiáceos e os antiinflamatórios não esteroidais têm suas origens em produtos naturais que foram usados por séculos. (DICKESON; KIEFFER, 2006; MC QUAY; MOORE, 2006). Apesar de as substâncias originais, como a morfina e a aspirina estarem ainda em amplo uso, diversas substâncias sintéticas que agem pelos mesmos mecanismos tem sido sintetizadas. (RAINSFORD, 2007; KAWAlet al, 2008).

3.1 ANALGÉSICOS OPIÓIDES

Os opióides são fármacos que deprimem o Sistema Nervoso Central (SNC) eliminando ou reduzindo a sensação de dor, sem causar a perda de consciência. Eles agem complexando-se com múltiplos receptores estéreo-específicos, em muitos locais do SNC, no sistema nervoso periférico e entérico. A morfina foi descoberta pelo farmacêutico alemão Sertürner em 1803 e a definição de sua estrutura foi realizada por Robinson em 1806. Os principais agentes utilizados na terapia da dor são os opiáceos (derivados do ópio) e os opióides derivados sintéticos com ação semelhante à morfina. (CHRISTOFFERS et al, 2003; ALDRICH, 1996).

Com base no perfil farmacológico, o sistema opióide foi caracterizado pela presença de três principais receptores e subtipos acoplados à proteína G: μ (μ , MUR), κ (κ , KOR) e δ (δ , DOR). Todos eles são bloqueados pela naloxona, um antagonista de receptores opióides. A morfina, a cetociclazocina e a N-alilmetazocina representam os ligantes protótipos dos receptores μ , κ e δ respectivamente. A ativação dos receptores opióides μ , δ , κ_1 , e κ_3 nos neurônios endógenos, apresentam inúmeras consequências:

- a) a inibição da atividade da adenilciclase levando a uma redução da concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP);

b) a abertura dos canais de K⁺, causando a hiperpolarização do neurônio nociresponsivo, com conseqüente redução da excitabilidade e do bloqueio da abertura dos canais de Ca⁺⁺ voltagem dependentes, inibindo a liberação do glutamato e da substância P pelos terminais aferentes primários. Estes são os mecanismos que explicam o bloqueio opióide da liberação de neurotransmissores e da transmissão da dor em várias vias neuronais.(GUNION; MARCHIONNE; ANDERSON, 2004; BECKER et al, 2004; CONTET; KIEFFER; BEFORT, 2004; SNYDER, 2004; FRIES, 1995; REISINE; PASTERNAK, 1996).

Todos os receptores opióides estão ligados através da proteína G à enzima adenilatociclase, e causam a ativação da mesma quando ativados. Eles também facilitam a abertura dos canais de potássio (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de cálcio (inibindo a liberação de neurotransmissores). (FRIES, 1995; DICKESON; KIEFFER, 2006).

Os opióides continuam sendo os analgésicos mais eficazes, estando entre os fármacos mais utilizados para o tratamento de dor intensa. Embora os opióides sejam importantes ferramentas no alívio da dor, sua utilização produz alguns efeitos indesejáveis como depressão respiratória, constipação, náuseas, vômitos, euforia, entre outros. (MERCADANTE, 1999; DICKESON; KIEFFER, 2006).

As múltiplas interações dos opióides com os receptores (μ , κ e δ) contribuem para o aparecimento de efeitos colaterais associados ao efeito analgésico. Eles podem causar a síndrome de abstinência, característica de opióides. Apesar dos progressos ocorridos no entendimento de como os opióides interagem com os ligantes produzindo os efeitos farmacológicos e as altas seletividades obtidas, a obtenção de um analgésico com alta potência, similar a morfina, e desprovido dos efeitos indesejáveis ainda continua sendo um desafio.(GUNION; MARCHIONNE; ANDERSON, 2004; WOODY et al, 2003; KOWALUK; LYNCH; JARVIS, 2000; EMMERSON et al, 2004).

A tolerância desenvolve-se rapidamente e é verificada quando há necessidade de um aumento nas doses do fármaco para manter o efeito farmacológico desejado. A tolerância aos opióides possui considerável seletividade, no sentido de que o desenvolvimento de tolerância a um opióide não é necessariamente acompanhado por tolerância a outros. Já a dependência é de difícil

identificação e é caracterizada por uma clara síndrome de abstinência, causando irritabilidade, emagrecimento, e vários padrões de comportamento anormal como convulsão e sinais de agressão, quando o fármaco é retirado de uso abruptamente do paciente. (DICKENSON; KIEFFER, 2006).

3.2 ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Antiinflamatório não esteroidal (AINES) são empregados preventiva ou terapeuticamente na clínica e cirurgia médica e veterinária devido à suas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Entretanto também possuem efeitos indesejáveis e seu emprego deve ser criterioso e racional, após a avaliação de suas propriedades farmacológicas, a fim de se aproveitar ao máximo os efeitos desejáveis e minimizar os efeitos indesejáveis. (RYAN, 2003).

Os AINES possuem ação periférica (antiinflamatória, analgésica, antitrombótica e antiendotóxicas) e sobre o SNC (antipirética e analgésica). Tais ações devem-se em parte a atividade inibitória que tais substâncias possuem sobre as enzimas que degradam o ácido araquidônico, a Lipoxigenase e a Cicloxigenase. A ação dessas enzimas culmina com a produção dos Eicosanóides (Leucotrienos, Prostaglandinas e Tromboxanos) nos processos inflamatórios agudos, o que leva a reações vasculares traduzidas pela congestão e exsudação no foco inflamatório. (L'EPLATTENIER; LAI, 2007).

De maneira geral eles possuem maior ação analgésica sobre a dor somática que a visceral, embora tal ação seja menor que aquela demonstrada pela morfina, entretanto não levam a dependência química e a tolerância. Portanto a eficácia da maioria no controle da dor está associada à inibição da produção de eicosanóides. Alguns dos AINES também agem inibindo a ação da Bradicinina, uma cinina plasmática presente no processo inflamatório responsável pela potencialização da dor e por vasodilatação. (BORZACCHIELLO; PAPPARELLA, 2004)

Os AINES ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas após a absorção, permanecendo no plasma e fluidos extracelulares, especialmente por se mostrarem ionizados em sua maior parte. Como em sua maioria são ácidos fracos, apresentam alta afinidade pelo foco inflamatório devido ao baixo Ph nesses pontos o que

favorece a altas concentrações dessas drogas. Devido ainda a sua acidez, são mais facilmente excretados em urina básica (herbívoros) e essa característica é importante nos casos de intoxicações por essas drogas quando a administração de substâncias alcalinas, como o Bicarbonato de Sódio, favorece a excreção. O que irá diferenciar os AINES no que se refere à potência de inibição da inflamação, dor e febre são suas características inibitórias sobre determinadas enzimas, a sua biodisponibilidade, biotransformação e eliminação do organismo nas diferentes espécies animais. (STEGALL, 2005).

Atualmente é de conhecimento da ocorrência de dois tipos de Cicloxigenase:cilcoxigenase 1 e 2. Os produtos resultantes da ação da COX-1são Prostaglandinas relacionadas a reações fisiológicas naturais (renais e gastrointestinais); enquanto que os produtos resultantes da ação da COX-2 estão envolvidos nos processos inflamatórios. Sabe-se que a maioria dos antiinflamatórios atualmente comercializados inibe tanto a COX-1 quanto a COX- 2 em graus diferentes, mas infelizmente a COX-1 em detrimento a COX-2, levando a efeitos colaterais diversos como gastrites difusas, erosões gástricas, úlceras, gastroenterite hemorrágica fatal, falhas renais agudas ou crônicas, nefrites. (YERUHAM; PERL; YAKOBSON, 2003).

O papel da cicloxigenase na inflamação em resposta à injúria tissular ocorre o processo de inflamação, o qual tem o objetivo de levar à reparação tissular. A partir deste ponto ocorre a ação da enzima Cicloxigenase-2 (induzida na sua maioria pelo processo inflamatório), e produção de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias que desempenham importante papel no desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório. A COX-2 possui ainda importante papel na ativação de fatores de crescimento locais (que levam à formação de neovascularização), carcinogenes e oncogenes. Para que um medicamento antiinflamatório tenha efeito terapêutico ele deve ser capaz de reduzir a atividade da COX-2 e da conseqüente produção de prostaglandinas inflamatórias. (MULLINS;LANA; DERNELL, 2004).

Recentemente foi proposta a existência de uma terceira isoformadesta família enzimática, denominada COX-3, a qual,ao contrário daCOX-1e COX-2, não produziria prostanóidespró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias.Tal evidência poderia explicar os períodos de remissão vistos em casos de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide. (WILLOUGHBYet al, 2000).

COX-3, possivelmente uma variante da COX-1 (pois é derivada da mesma gene dessa isoforma), encontra-se distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, sendo mais sensível ao acetaminofeno (paracetamol) do que a COX-1 e COX-2. Postulou-se que a inibição da COX-3 poderia representar o mecanismo central primário pelo qual as drogas analgésicas e antipiréticas do tipo AINE desenvolveriam suas atividades de redução da dor e da febre. (CHANDRASEKHARAN et al, 2002).

A terapia com antiinflamatórios, na tentativa de diminuir a atividade da COX-2 (e assim bloquear o processo inflamatório), pode acabar por bloquear a atividade da COX-1, o que é indesejável, possibilitando a ocorrência de efeitos colaterais como quadros gastrointestinais ou de lesão renal aguda por diminuição da perfusão renal. Este risco é maior à medida que os antiinflamatórios utilizados possuam menor seletividade, atuando em ambas isoformas (COX-1 e COX-2) ao mesmo tempo. (MELLO, 2004).

Embora os AINEs sejam bastante eficazes no tratamento de quadros dolorosos, muitas vezes o seu uso é limitado devido à ocorrência de efeitos adversos. Entretanto, um agente capaz de bloquear a COX-2, tanto periférica quanto central, e de forma seletiva, seria ideal para um tratamento mais eficaz e seguro da dor.

4CHÁ VERDE

O chá é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, sendo seu maior consumo em países asiáticos e europeus, panorama que vem mudando ao longo dos últimos anos. (MATSUBARA; RODRIGUEZ, 2006). Historicamente, uma diversidade de plantas tem sido utilizada como produtos para fins terapêuticos, sendo o chá, a forma mais popular dos diferentes produtos de origem vegetal. Os chás verde, preto e o oolong são apresentações comercialmente diferentes das folhas e brotos da *Camelliasinensis*, planta que pertencente a família *Theaceae*, do gênero *Camellia* e espécie *sinensis*.

Esta espécie é uma planta muito ramosa, originária da ásia continental e da Indonésia e cultivada em mais de 30 países, entre eles Índia, Sri-Lanka, países do leste europeu, Japão e Indonésia. (SIMÕES et al, 2004). O chá pode ser consumido na forma fermentada, o chá preto, semi-fermentada, o oolong, ou não fermentada, o chá-verde. No mundo, é produzido anualmente cerca de três bilhões de toneladas de chá, sendo 78% preto, 20% verde e 2% o oolong. (KHAN; MUKHTAR, 2007).

O chá verde consiste em folhas aquecidas imediatamente após a colheita, mecanicamente enroladas e comprimidas, e então secadas para evitar alterações enzimáticas. A importância de tal processo é a preservação dos constituintes naturais e da sua coloração. Assim, o chá verde possui um alto teor de tanino e em sua composição é encontrado de 15 a 20% de proteínas, 5% de glicídios, 1 a 4% de ácido ascórbico, vitaminas do complexo B, sais minerais, em especial o flúor e bases púricas, especialmente cafeína e teofilina, e 30% de proantocianidinas, entre elas procianidinas, rodelfinidina e derivados, teasinensinas, asamicaínas, ácidos fenólicos, principalmente, o gálico e cafeico, polifenóis, monoglicosídeos de flavonóis e flavonas, catecóis, epicatecóis livres e epigallocatecóis esterificados pelo ácido gálico e de 10 a 24% em taninos. (SIMÕES et al, 2004).

Segundo Lamarão(2009), o chá verde é considerado um alimento funcional, pois é definido pela *InternationalFoodInformationCouncil* (IFIC) como aquele alimento que provêm benefícios adicionais à saúde aos já atribuídos nutrientes que contêm e ainda, é citado como qualquer substância ou componente de um alimento que proporciona benefícios para a saúde, inclusive a prevenção e o tratamento de doenças. (ANJO, 2004). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de

acordo com a resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, afirma que, propriedade funcional é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, no desenvolvimento, na manutenção e em outras funções normais do organismo humano.

A atribuição terapêutica do chá verde se dá pela maior concentração dos compostos polifenólicos, compostos esses que compreendem o maior grupo dentre os compostos bioativos nos vegetais, sendo subdivididos em classes de acordo com a estrutura química de cada substância. Dentre os principais compostos polifenólicos temos em destaque as catequinas que são grupos de moléculas biologicamente ativas, que tem apresentado larga escala de efeitos biológicos *in vitro*. (VAYALIL et al, 2004; PRADO et al, 2005; COOPERET et al, 2005). Existem descritas na literatura quatro tipos de catequinas, são elas: epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), galato-3-epicatequina (ECG) e a epigalocatequina-3-galato (EGCG) (Figura 1).

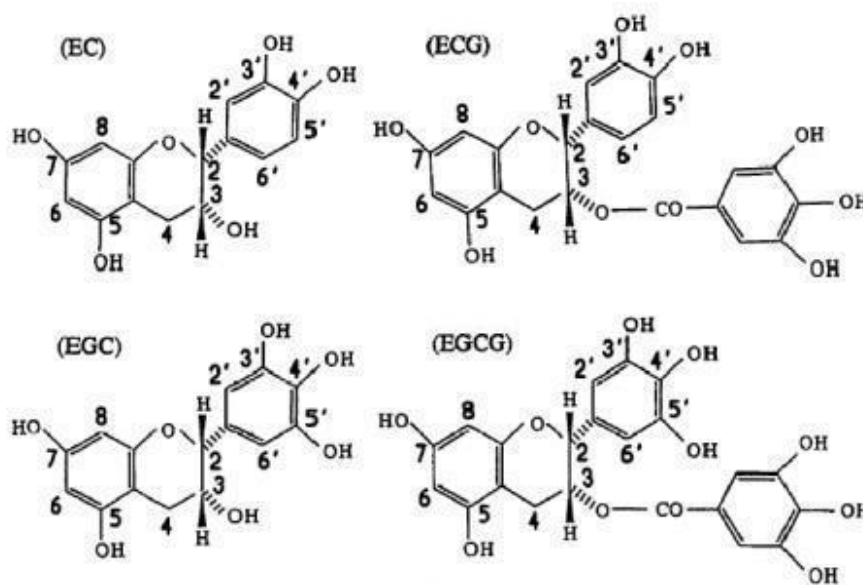


Figura 1: Composição química das moléculas de catequinas encontradas no chá verde (*Camelliasinensis*).EGCG (epigalocatequina-3-galato); ECG (epicatequina-3-galato); EGC (epigalocatequina) e EC (epicatequina).

Fonte: Lamarão (2009).

As catequinas correspondem a aproximadamente 26,7% dos compostos derivados das folhas secas do chá verde, dos quais 11% são formados por EGCG, 10% de EGC, 2% de ECG, 2,5% EC e 15% de polifenóis não identificados (SCHMITZ et al, 2005). Uma típica bebida de chá-verde, preparada em uma proporção de 1g de folhas para 100mL de água por 3 minutos de fervura,

geralmente, contém cerca de 35 - 45 mg de catequinas e 6 mg de cafeína, dentre outros constituinte. (HASLER, 2002).

Dentre as catequinas, a EGCG é a mais rapidamente absorvida, distribuindo-se por todos os tecidos, e possuindo um tempo de meia vida maior. Mas quando administrada isoladamente, apresenta meia vida menor do que associada com outros compostos do extrato de chá verde. Esta propriedade está relacionada com sua complexidade, competição, metabolização e a interação com os demais compostos do extrato do chá verde. (CHEN et al,1995). Com relação à biodisponibilidade das catequinas, sabe-se que em humanos, a concentração de epigallocatequina-3-galato (EGCG) no plasma fica em torno de 1 μ M após 1 hora da ingestão de 6-12 copos (200mL cada) de chá verde. (LEE et al, 2002). Normalmente, os níveis plasmáticos de polifenóis são baixos apresentando-se em concentrações micromolares, o que sugere que a ingestão deva ocorrer várias vezes ao dia, em uma dieta fracionada, para possivelmente proporcionar um efeito benéfico à saúde. (MANACH et al. 2005).

Estudos experimentais em modelo animal evidenciaram que o pico de concentração das catequinas no plasma sanguíneo é de aproximadamente 2 horas após a ingestão, já a eliminação total é de aproximadamente 8 horas, sendo específico os tempos de meia-vida de 3 a 4 horas para EGCG e 2 horas para EC/EGC (LEE et al., 2002). Atribui-se a epigallocatequina-3-galato (EGCG), os efeitos terapêuticos das catequinas, que demonstrou possuir propriedade anticarcinogênica, devida sua ação na lesão causada pelos radicais livres no DNA das células e na indução da apoptose nas células tumorais.(SCHMITZ et al, 2005). Tem sido verificado o envolvimento das topoisomerasas na redução proliferativa promovida pelo chá-verde e pela EGCG. (SCHMITZ et al, 2005). Esta atividade combinada, relacionada direta ou indiretamente com as propriedades antioxidantes, contribui para sua utilidade terapêutica, inclusive no que se refere à proteção contra patologias como câncer e aquelas associadas ao processo de envelhecimento. (SCHULZ et al, 2002). Estudos demonstraram que o chá verde também apresentou efeito protetor contra doenças cardiovasculares. (YANG; WANG, 1993; HIGDON; FREI, 2003). Possui ainda propriedades antialérgica. (SHIOKAZI et al, 1997), antiesclerótica. (MIURA et al, 1994), antibacteriana. (HAMILTON-MILLER, 1995), antiinflamatória e capacidade de se complexar com macromoléculas (proteínas e polissacarídeos). (ZUANAZZI, 2002).

4.1 FUNÇÕES TERAPÊUTICAS DO CHÁ VERDE

4.1.1 Quimioproteção

O extrato do chá verde administrado oralmente ou aplicado sobre a pele de animais, inibe formação de tumores de pele induzidos por carcinógenos químicos ou pela radiação ultravioleta B (UVB). O principal responsável pela quimioproteção é a EGCG a qual quando aplicada à pele do rato previne a lesão induzida pelos raios UVB, devido a sua ação antioxidante diminuindo a formação de radicais livres. (KATİYAR; ELMETS, 2001). Os produtos herbários mostram evidências científicas e clínicas de sua utilidade no tratamento de desordens dermatológicas quando associados aos tratamentos convencionais. (BEDI; SHENEFELT, 2002).

O papel do chá verde na prevenção de neoplasias malignas foi baseado em estudos epidemiológicos *invitro* e *in vivo*. Nakachi e Eguchi (2003) realizaram um estudo de coorte durante 13 anos, em uma população com idade inferior a 79 anos, nos quais observou, em pacientes que consumiam quantidades elevadas de chá verde, a diminuição no número de mortes por câncer e doenças relacionadas com o envelhecimento. O trabalho sugere que o consumo diário de chá verde deve ajudar a prolongar a vida evitando uma morte prematura, particularmente causada por câncer.

A participação do chá verde na prevenção de neoplasias malignas é devida à ação de suas catequinas na lesão causada, pelos radicais livres, no DNA das células e na indução da apoptose nas células tumorais. Tem sido verificado o envolvimento das topoisomerasas na redução proliferativa promovida pelo chá verde e pela EGCG. As DNA Topoisomerasas I e II são essenciais para sobrevivência da célula, pois têm papel crítico no metabolismo e na estrutura do DNA. Inibidores de topoisomerase constituem uma família de agentes antitumorais, cujo uso é está limitado devido a seus efeitos tóxicos para células normais, o que demonstra a necessidade de desenvolver inibidores que não apresentem toxicidade para as células normais. Foi constatado que a EGCG inibe a topoisomerase I, mas não apresenta ação sobre topoisomerase II, observada em linhagens celulares de carcinoma de cólon humano. A combinação de chá verde e da EGCG com inibidores

de topoisomerase convencionais poderia diminuir os efeitos tóxicos dos tratamentos convencionais, criando, assim, uma nova estratégia para a quimioterapia do câncer de cólon. (BERGER et al, 2001).

Estudos epidemiológicos sobre câncer de estômago, um dos mais comuns no mundo, levaram a investigações sobre o efeito do consumo de chá verde em pacientes com gastrites crônicas e risco de câncer de estômago. Este estudo incluía 133 casos câncer de estômago, 166 casos de gastrite crônica e 433 controles saudáveis. Os resultados mostraram uma relação inversa entre o consumo de chá verde e a incidência de ambas as Patologias. (SCHMITZ, et al, 2005).

Krullet al (2001) também propuseram um modelo in vitro, simulando as condições digestivas humanas para determinar a atividade antimutagênica do chá verde. Os autores verificaram que a atividade antimutagênica foi correspondente à concentração de antioxidante utilizada no teste, tendo-se obtido inibição máxima 2 horas após o início dos testes.

Os efeitos do chá verde foram testados na tumorigênese mamária em ratas Sprague-Dawley, usando como agente cancerígeno o dimetilbenzoantraceno (DMBA). O chá verde aumentou a latência do primeiro tumor, reduzindo as bordas e a invasividade tumoral por animal, mas não diminuiu o número total de tumores. Segundo os autores, pode-se considerar que o chá verde mostrou ação quimiopreventiva na tumorigênese mamária. (KAVANAGH et al, 2001).

Yang, Prabhu e Landau (2000a, 2000b) realizaram um estudo da tumorigênese pulmonar induzida em ratos, demonstrando que os polifenóis inibem a proliferação celular e induzem a apoptose das células cancerígenas. O consumo freqüente de chá verde está inversamente associado com o risco de vários tipos de câncer. A atividade quimioprotetora do chá verde pode ser observada, por meio de estudos de epidemiologia da baixa incidência de câncer de próstata nos japoneses e populações chinesas, que consomem o chá verde regularmente. (ADHAMI; AHMAD; MUKHTAR, 2003).

As baixas freqüências de câncer de próstata e de mama nas populações asiáticas foram atribuídas ao consumo elevado do chá verde que apresenta catequinas e de produtos de soja que contêm a genisteína. Esses resultados mostram a importância dos alimentos funcionais que possuem atividades de quimioprevenção. (PARK; SURH, 2004).

Tachibana et al (2004) identificaram um possível receptor protéico (67 kD), que poderia mediar a atividade anticancerígena da EGCG, por meio da ligação direta desta com seu receptor. Assim como o chá verde, o chá preto é também utilizado como quimioprotetor, conforme atestam trabalhos realizados por Wang et al (1992) e Cao et al (1996). Os autores testaram o efeito do chá preto na inibição da carcinogênese hepática, pulmonar e estomacal induzidas pela dietil-etil-nitrosamina (10 mg/kg) em ratos. O extrato de chá preto nas concentrações de 0,6 e 1,25% reduziu o tamanho dos focos neoplásicos em aproximadamente 63% dos animais, embora não tenha afetado a incidência de tumor nestes animais.

4.1.2 Redução da gordura corporal

As catequinas do chá verde promovem diminuição de gordura corporal por induzir apoptose. A fim de verificar se a principal catequina presente no chá verde, a galato de epigallocatequina (GEGC), promoveria inibição da adipogênese e induziria apoptose em adipócitos, incubaram pré-adipócitos e adipócitos maduros por diferentes tempos e concentrações de GEGC. Os resultados mostraram que a catequina inibiu a adipogênese e causou apoptose em células adiposas maduras. Em adição, a GEGC inibiu de maneira dose-dependente o acúmulo de lipídeos nos pré-adipócitos. Esses resultados mostram que esta catequina pode atuar diretamente inibindo a diferenciação de pré-adipócitos e induzindo a apoptose em adipócitos maduros, podendo ser um importante adjuvante no tratamento da obesidade. (LIN et. al, 2005).

4.1.3 O efeito antioxidante

O chá verde é fonte de flavonóides bioativos com potente atividade antioxidante. (COOPER et al, 2005). Entre os efeitos benéficos das terapias antioxidantes está a atenuação das consequências deletérias dos radicais livres. A EGCG possui efeito protetor ao estresse oxidativo e envelhecimento, sendo um antioxidante que atenua

os níveis de peróxido de hidrogênio e protege dos declínios naturais decorrentes da idade. (RIETVELD; WISEMAN, 2003).

Quimicamente, os flavonóides do chá verde são atenuadores de radicais livres muito eficazes. Estudos controlados realizados em voluntários demonstram aumento da capacidade antioxidante do sangue nos seres humanos que consomem quantidades moderadas do chá, ou seja, de 1-6 copos/dia. (COOPER et al, 2005; GOUNI-BERTHOLD, SACHINIDIS, 2004; RIETVELD; WISEMAN, 2003). Esse efeito antioxidante realçado no sangue conduz a danos oxidativos reduzidos a macromoléculas tais como lipídeos, proteínas, ácidos nucleicos e a membrana plasmática. (COOPER et al, 2005; RIETVELD; WISEMAN, 2003).

A administração oral dos polifenóis do chá verde em estudo in vivo com placebo e administração tópica demonstra proteção aos efeitos prejudiciais à pele causada pelos raios UV. (VAYALIL et al, 2004). A ação antioxidante dos constituintes do chá protege dos danos oxidativos UVB induzidos, da peroxidação lipídica, da oxidação de macromoléculas de proteínas, da diminuição dos níveis elevados de carbômeros de proteína, da depleção de enzimas antioxidantes, como catalase, peroxidase de glutathione. Os polifenóis protegem a proteína da oxidação, iniciando a cascata de eventos em que diminuem o estresse oxidativo. (HSU et al, 2003; PRADO et al, 2005; VAYALIL et al, 2003; VAYALIL et al, 2004).

O efeito antienvhecimento do chá se deve também pela inibição dos danos oxidativos UVB induzidos pelas metaloproteinases da matriz que degradam proteínas extracelulares, o que sugere potente efeito anti-aging. O tratamento com EGCG reduz os danos UV induzidos na pele, como aspereza, diminuição dos níveis de colágeno e oxidação de fibroblastos (MUKHTAR; AHMAD, 1999; GOUNI-BERTHOLD; PRADO et al, 2005; SACHINIDIS, 2004; VAYALIL et al, 2004).

Raios UVB induzem a ativação das quinases que fazem a fosforilação de proteínas mitogênicas (MAPK), que podem mediar diferenciação celular, respostas inflamatórias e a morte de células. Evidências mostram que antioxidantes, como os presentes no chá verde, podem atenuar a ativação de JNK, de MAPK (alvo de espécies reativas de oxigênio) e impedir o stress oxidativo UVB induzido, tal como a depleção de enzimas antioxidantes, peroxidação lipídica e oxidação de proteínas. A aplicação tópica dos polifenóis do chá em humanos demonstrou resultados para os eventos acima citados, além de diminuir a infiltração de leucócitos devido à inflamação causada por UVB, diminuição do óxido nítrico e da produção de peróxido

de hidrogênio que inicia a fosforilação de MAPK (GOUNI-BERTHOLD; SACHINIDIS, 2004; MUKHTAR; AHMAD, 1999; PRADO et al, 2005; VAYALIL et al, 2003).

O uso de agentes quimiopreventivos é uma estratégia para diminuir os danos oxidativos nos processos de foto-envelhecimento causados por radiação solar, e isso gera um interesse para o uso de antioxidantes, já que dietas ricas nesses compostos são associadas a uma incidência reduzida de doenças mediadas por espécies reativas de oxigênio. Os polifenóis do chá verde podem assim ser substâncias úteis para a prevenção ao envelhecimento prematuro induzido por radiação solar. (VAYALIL et al, 2004)

4.1.4 Ação Antiinflamatória

Segundo Sueoka (2001), o chá verde também possui efeito inibidor na expressão do gene fator de necrose tumoral alfa (TNF -alfa) mediado por meio de inibição da ativação de fator de transcrição kappa β (NF -kappa β) e ativador proteico 1 (AP-1). O TNF-alfa costuma ser um mediador central em doenças inflamatórias crônicas, tais como artrite reumatóide e esclerose múltipla. Para testar a hipótese de que o chá verde poderia ser um agente preventivo para doenças inflamatórias crônicas, foram utilizados ratos transgênicos para o TNF-alfa, com a expressão do mesmo apenas nos pulmões. O rato transgênico TNF-alfa é um modelo animal da fibrose pulmonar idiopática humana e que desenvolve também, frequentemente, o câncer de pulmão. Após tratamento com chá verde na água potável durante quatro meses, descobriu-se que expressões de TNF -alfa e interleucina-6 (IL-6) foram inibidas nos pulmões desses ratos, sugerindo que o chá verde possa ter efeitos preventivos sobre doenças inflamatórias crônicas, (SENGER et. al., 2010).

Em estudos realizados com catequinas e teoflavinas foi observado efeito antiinflamatório, pré- inibição das enzimas ciclooxigenase 2 (COX-2) e lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico. As teoflavinas inibiram a formação de tromboxane (TBX) e 12-ácido-hidroxiheptadecatrienoico (HHT). Nas mesmas condições experimentais foi observado aumento da produção de prostaglandina E2 (PGE-2). Os autores verificaram que os polifenóis são capazes de reduzir processos inflamatórios de artrite asséptica em modelos murinos, e o consumo de chá pode ser

profilático nos casos de artrite inflamatória, reduzindo a velocidade do desarranjo da cartilagem articular e o risco de enterocolítes ulcerativas, tumores e cânceres de cólon em humanos. (ADCOCKS; COLLIN; BUTLLE, 2002; HONG et al, 2001).

5OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial analgésico das catequinas presentes no chá verde (*Camelliasinensis*) em modeloexperimental de dor inflamatória induzida pelo ácido acético a 0,6%.

6METODOLOGIA

Este estudo é parte integrante de uma base de pesquisa onde se avalia a interferência de substâncias na resposta inflamatória em modelo experimental, submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEUA-UFRN), sob o número de protocolo (036/2009). O referido estudo atende as normas do Guia de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (Guide for the care and Use of Laboratory Animals, EUA, National Research Council).

A metodologia utilizada para esta pesquisa é do tipo experimental quantitativa, em que segundo Lakatos e Marconi (2001), consiste em demonstrar o porquê e como determinado fenômeno é produzido de maneira que o pesquisador procura reconstruir condições do fato a ser estudado, para observá-lo sob controle. Para tal, se utiliza local apropriado, aparelhos e instrumentos de precisão, para demonstrar o modo ou as causas pelas quais o fenômeno é produzido, proporcionando, assim, o estudo de suas causas e efeitos. Ela faz uso de números e informações para classificá-las e analisá-las, requerendo o uso de recursos e de técnicas estatísticas (percentagem, média, moda, mediana, desvio-padrão, coeficiente de correlação, análise de regressão, etc.).

6.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no laboratório de Nutrição Experimental da Faculdade Natalense para o desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN), no período de fevereiro à novembro de 2011.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS, GRUPO EXPERIMENTAL

Para realização dos experimentos, foram utilizados como modelo experimental 36 camundongos jovens da linhagem *Swiss*, espécie *Mus musculus*, com idade média de 35 ± 5 dias, machos, com peso variando entre 20 e 25g. Os animais foram mantidos em caixas individuais de polipropileno, com tampa-grade, durante o período de tratamento, com água e alimento *ad libitum*, ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura de 23 ± 2 °C.

6.3 PROTOCOLO DE DOR INFLAMATÓRIA:TESTE DE CONTORÇÃO ABDOMINAL

Os camundongos foram separados aleatoriamente e acondicionados em gaiolas de polipropileno e separados em quatro grupos: um grupo controle negativo (n=9) onde foram administrado 500µl de solução salina 0,9%, através da técnica de gavagem, dois grupos catequina (chá verde) 2 e 4 horas (n=9 para cada grupo) onde foi administrado, através da mesma técnica, 500µl do chá contendo 5% de catequina (0,6 mg/20g de animal) duas e quatro horas antes da indução da dor, respectivamente. No último, o controle positivo, (n =9) foi administrado através da mesma técnica, 0,1mg de analgésico (ácido acetilsalicílico) para cada 10g de animal. Para a indução de dor periférica foi utilizado o método de Kosteret al, 1959. A dor foi induzida através da inoculação do ácido acético à 0,6% intraperitonealmente (i.p.). Em seguida foram realizadas as contagens do número de contorções abdominais (*writhings*) nos respectivos grupos, com contagem durante vinte minutos consecutivos, com registros a cada dois minutos.

6.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram avaliados através da ANOVA *one-way* ou seu correspondente para dados não-paramétricos (Kruskal-Wallis). Constatadas diferenças significativas, os dados foram submetidos ao teste *post-hoc Student-Newman-Keuls* para comparação entre as médias dos grupos. Para tanto foi utilizado o programa estatístico *SigmaStat V.5.1*.

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a indução da dor inflamatória com ácido acético à 0,6% nos animais foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle negativo (salina) e o grupo controle positivo (Aspirina), o que já era esperado pois o grupo salina não recebeu nem um tipo de tratamento e o grupo controle positivo já tem seu efeito analgésico comprovado. Quando comparados os grupos catequinas (chá verde) de 2 e 4h não foi observada diferença estatisticamente significativa, mostrando que o tempo de biodisponibilidade do chá verde permanece sustentada em um período de 2 a 4 horas, divergindo de algumas literaturas que falam que o tempo de biodisponibilidade do chá são de 2 horas e outras falam que são de 4 horas. Quando comparados os grupos catequina 2 e 4h ao grupo salina, foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Comparados os grupos catequina (chá verde) de 2 e 4h ao grupo controle positivo (Aspirina), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$), mostrando que o chá verde contendo 5% de catequina possui um bom potencial analgésico. **(Gráfico 1).**

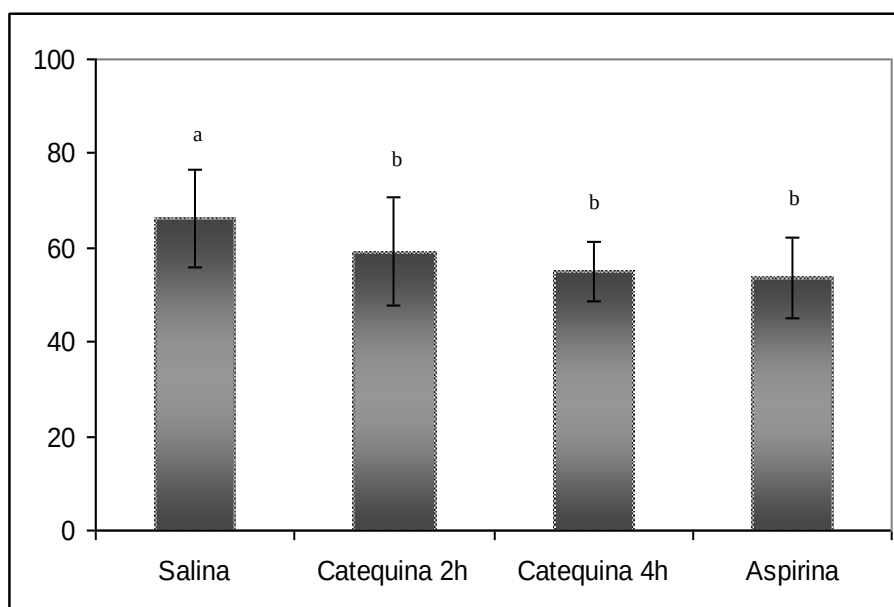


Gráfico 1: Avaliação do número de contorções abdominais em camundongos Swiss nos grupos salina (controle negativo), catequina 2 e 4h e no controle positivo (Aspirina).

Ao inocular ácido acético a 0,6%, por via intraperitoneal, nos camundongos foi induzida a lesão tecidual, desencadeando uma reação inflamatória. A região atingida

torna-se avermelhada, edemaciada, quente e dolorosa, havendo interferência ou alteração da sua função.(LUENGO, 2005). A lesão tecidual resulta na produção e na liberação de diversos mediadores químicos, responsáveis pelas características da área inflamada. Dentre os mediadores da inflamação, encontram-se histamina, metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fator de ativação plaquetária, bradicinina, óxido nítrico, neuropeptídeos e citocinas. (COTRAN et al, 2000; RANG et al, 2007).

O ácido araquidônico livre pode ser metabolizado por duas classes principais de enzimas: pelas ciclo-oxigenases (COX), sendo a isoforma COX-2 a envolvida na inflamação, iniciando a biossíntese de prostaglandinas e tromboxanos (prostanoides) e pelas lipo-oxigenases (LOX), originando a biossíntese de leucotrienos (LT) (RANG et. al., 2007 e BOTTING, 2006). As prostaglandinas PGE₂, PGD₂ e PGF₂ α também são vasodilatadoras, além de exacerbarem o edema. Além disso, as prostaglandinas também estão envolvidas na patogenia da dor e da febre durante a inflamação (COTREN et. al., 2000 e SAUTEBIN, 2000).

As catequinas pertencem a um grupo de polifenóis que por sua vez pertencem a um grande grupo denominado Flavonóides encontrado de forma abundantes em frutas, verduras, legumes e plantas medicinais, e que apresentam ações anti-inflamatórias.(CAZAROLLI et al, 2008; KIM et al, 2004; MIDDLETON et al,2000;).Em estudos realizados com catequinas e teoflavinas foi observado efeito antiinflamatório, através de inibição das enzimas ciclooxigenase2 (COX-2) e lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico ((HONG et al., 2001; ADCOCKS; COLLIN; BUTLLE, 2002). Essa inibição de forma seletiva da COX-2 contribui para a inibição ou diminuição dos efeitos adversos, uma vez que a ação de mucoproteção não será prejudicada, diminuindo assim os riscos de úlceras gástricas e câncer de estômago, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Segundo Sueoka (2001), o chá verde também possui efeito inibidor na expressão do gene fator de necrose tumoral alfa (TNF -alfa) mediado por meio de inibição da ativação de fator de transcrição kappa β (NF -kappa β). Desta forma inibindo também a dor. Poucos são os estudos com relação a função analgésica do chá, a literatura é escassa, sendo necessários estudos mais aprofundados para esclarecer a real ação das catequinas no mecanismo de inibição da dor.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em modelo experimental de dor inflamatória, o chá verde apresentou um bom potencial analgésico reduzindo a sensibilidade dolorosa de forma significativa, comparado ao efeito dos analgésicos sintéticos utilizados comercialmente. Assim sendo, o chá verde se apresenta como uma terapia alternativa no tratamento de doenças crônicas, minimizando os efeitos deletérios dos analgésicos sintéticos, como por exemplo, as agressões às mucosas do trato gastrointestinal e órgãos vitais como os rins, possibilitando uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes que necessitam de tratamentos prolongados a base desses fármacos. Pode servir ainda como alternativa para o Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que é um sistema deficitário, no tocante ao repasse financeiro destinado aos medicamentos, pois o chá verde além de ser de fácil acessibilidade possui baixo custo e simples manipulação, favorecendo desta forma também a população de baixa renda que necessita de atenção especial.

REFERÊNCIAS

ABBADIE C. et al. Chemokines and pain mechanisms. **Brain Res Rev**, v. 60, p.125-134, 2009.

ACHÉ (detalhe do produto Acheflan). Disponível em:
<<http://www.ache.com.br/Production/Product.aspx?ProductId=4>>. Acesso em: 25 set. 2011.

ADCOCKS, C.; COLLIN, P.; BUTLLE, D.J. Catechins from green tea (*Camellia sinensis*) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation in vitro. **Journal Nutrition**, Philadelphia, v.132, p.341-346, mar. 2002.

ADHAMI, V. M.; AHMAD, N.; MUKHTAR, H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.133, p.2417-2424, jul. 2003.

ALDRICH, J. V. Analgesics. In: ABRAHAM, D. J. **Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**. 5. ed. New York: John Wiley and Sons, 1996. v. 3, p.321-441.

ANJO, D. F. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, 2004.

BALUNAS, M. J.; KINGHORN, A. D. **Life Sci.** **2005**, 78, 431. [CrossRef] [PubMed]

BAN, H. S; et al. **Biochem. Pharmacol** [CrossRef] [PubMed], v.64, n.1345, 2002.

BECKER, J. et al. MOR 1 receptor expression in human brains of drug-related fatalities-a realtime PCR quantification. **Forensic Science International**, Lausanne, v.140, n.1, p.13-20, 2004.

BEDI, M. K.; SHENEFELT, P. D. Herbal Therapy in Dermatology. **Archives of Dermatology**, Chicago, v.138, p.232-242, feb. 2002.

BEIRITH, A.; SANTOS, A.R.S.; CALIXTO, J.B. The role of neuropeptides and sensitive fibre in glutamate-induced nociception and paw o edema in mice. **Brain Res.**, v.969, p. 110-116, 2003.

BERGER, S. J. et al. Green tea constituent (—)- epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v.288, n.1, p.101-105, oct.c2001.

BESSION, J. New drugs in the treatment of alcoholism. **Schweiz. Med. Wochenschr**, v. 127 p.1574-1578, 1997.

BHANGOO S. et al. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. **Mol Pain**, v. 3, n. 38, 2007.

BLEAKMAN, D.; ALT, A.; NISENBAUM, E.S. Glutamate receptors and pain. **Sem. In Cell & Develop. Biol.**, n.17, p. 592-604, 2006.

BOOTS, A. W.; HAENEN, G. R. M. M.; BAST, A. Eur. J. Pharmacol. **[CrossRef]** **[PubMed]**, v. 585, n. 325, 2008.

BORSOOK, D. et al. Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders. **Eur. J. Pain**, n. 11, p. 7-20, 2007.

BORZACCHIELLO, G.; PAPPARELLA, S. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 In: BOTTING, R. M. J. Thermal Biol. **[CrossRef]**, v. 21, n. 208, 2006.

BOVIN, G.; SCHRADER, H.; SAND, T. **Neck Pain in the General Population**, Spine, n. 19, p. 1307-1309, 1994.

BRINKER, A. M.; MA, J.; LIPSKY, P. E.; RASKIN, I. Phytochemistry. **[CrossRef]** **[PubMed]**, v.68, n. 732, 2007.

BRUNE, K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. **Curr Med. Res. Opin**, v. 23, n. 2985-95, 2007.

CALIL, A. M.; PIMENTA, CAM. **Ver. Latino-am Enfermagem**, v. 13, n. 5, 2005.
CALIXTO, J. B. **Cienc. Cult.**, v. 55, n. 37, 2003.

CAO, J. et al. Chemopreventive effects of green and black tea on pulmonary and hepatic carcinogenesis. **Fundamental and Applied Toxicology**, Akron, v.29, n.2, p. 244-250, feb. 1996.

CAZAROLLI, L. H. et al. Mini-Rev. Med. Chem. **[CrossRef] [PubMed]**.

CAZAROLLI, L. H.; ZANATTA, L.; ALBERTON, E. H.; FIGUEIREDO, M. S. R. B. **Mini-Rev. Med. Chem**, , v. 8, n. 1429, 2008.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. COX-3, a cyclooxygenase- 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proc Natl Acad Sci**, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

CHEN L, LEE M. J. et al. Analysis of plasma and urinary tea polyphenols in human subjects. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 4, n. 393-9, 1995.

CHRISTOFFERS, K. H. et al. Purification and mass spectrometric analysis of the $\frac{1}{4}$ opioid receptor. **Molecular Brain Research**, Amsterdam, v.118, n.1/2, p.119-131, 2003.

CONTET, C.; KIEFFER, B. L. BEFORT, K. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. **Current Opinion in Neurobiology**, London, v.14, n.3, p.370-378, 2004.

COOPER R.; MORRÉ J.; MORRÉ, D. M. Medicinal benefits of green tea: part II. review of anticancer properties. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 11, n. 639-652, 2005.

COSTIGAN, M.; WOOLF, C.J. Pain: molecular mechanisms. **J. Pain**, v.1, n. 35-44, 2000.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Tradução Barbosa J. B. Barbosa. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CUNHA T. M. TNF-alpha and IL-1beta mediate inflammatory hypernociception in mice triggered by B1 but not B2 kinin receptor. **Eur J Pharmacol**, v. 573, n. 221-229, 2007.

CURFS J. H.; MEIS J. F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev**, v. 10, p.742-780, 1997.

DELLAROZA, MSG, PIMENTA, CAM, MATSUO, O. **3Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23,n. 5, p. 1151-1160, maio 2007.

DICKESON, A.H.; KIEFFER, B. Opiates: basic mechanism. In: MCMAHON SB; KLOTZENBURG, M. (Eds). **Wall and Melzack's. Textbook of pain**. 5. ed. Endinburg: Churchill Livingstone, p. 427-457, 2006.

EMMERSON, P. J. et al. Na + modulation, inverse agonism, and anorectic potency of 4- phenylpiperidine opioid antagonists.**European Journal of Pharmacology, Amsterdam**, v.494, n.2/3, p.121-130, 2004.

FABRICANT, D. S.; FARNSWORTH, N. R. Environ. Health Persp.[**CrossRef** [**PubMed**], v. 109, n. 69, 2001.

FRIES, D.S. Analgesics. In: FOYE,W.O.; LEMKE, L.T.; WILLIAMS, D.**A Principles of medicinal chemistry**. 4. ed. New York: Williams & Wilkins, Media, 1995.

GOUNI-BERTHOLD; SACHINIDIS A.Molecular mechanisms explaining the preventive effects of catechins on the development of proliferative diseases.**Current Pharmaceutical Design**, n.10, p.1261-1271, 2004.

GUNION, M. W.; MARCHIONNE, A. M.; ANDERSON, C. T. M. **Use of the mixed agonist- antagonist nalbuphine in opioid based analgesia**.Acute Pain, London, v.6, p.29-39, 2004.

HAMILTON-MILLER, J.M.Antimicrobial properties of tea (Camellia sinensis L.).**Antimicrobial and Agents Chemotherapy, Washington**, v.39, n.11, p.2375-2377, 1995.

HASLER C. M. Functional foods: benefits, concerns and challenges. **A position paper from the American Council on Science and Health. J Nutr**,v. 132, n. 12, p. 3772-81.

HIGDON, J.V.; FREI, B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v.43, n.1, p.89-143, 2003.

HONG, J.Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues.**Biochemical Pharmacology**, New York, v. 62, p.1175-1183, nov. 2001.

HUDMON A. et al. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. **J Neurosci**, v. 28, p. 3190- 320, 2008.

JI, R.R. et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. **Trends Neurosci**, v. 26, p. 696-705, 2003.

JI, R.R.; STRICHARTZ, G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. **Science's STKE**, v. 252, re14 DOI: 10.1126, 2004.

JULIUS, D.; BASBAUM, A.I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, p. 203-210, 2001.

KASSUYA, C. A. Eur. J. Pharmacol. **[CrossRef] [PubMed]**, v. 546, n.182, 2006.

KATIIYAR, S. K.; ELMETS, C. A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. **International Journal of Oncology**, Athens, v.18, n..6, p.1307-1313, Jun. 2001.

KAVANAGH, K.T. **Green** tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. **Journal of Cellular Biochemistry**, New York, v. 82, n.3, p.387-398, 2001.

KAWAI, K. et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel opioid kappa-agonists. **Bioorg. Med. Chem.** 16:9188-201, 2008.

KAWASAKI Y. et al. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. **J Neurosci**, v. 28, p. 5189-5194, 2008.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea polyphenols for health promotion. **Life Sciences**, Oxford, v.81, n.7, p.519-533, 2007.

KIM, H. P. et al **Pharmacol. Sci. [CrossRef] [PubMed]**, v. 96, n. 229, 2004.
KOSTER R, ANDERSON M, DE DEBEER EJ 1959. Acetic acid for analgesic screening. **Fed Proc**, v. 18, p. 412-418.

KOWALUK, E. A.; LYNCH, K. J.; JARVIS, M. F. Recent advances in development of novel analgesics. In: BRISTOL, J. A. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, San Diego, v.35, p.21-30, 2000.

KRUL, C. et al. Antimutagenic activity of green tea and black tea extracts studied in a dynamic in vitro gastrointestinal model. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 474, p.71-85, mar. 2001.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. **Fundamentos de metodologiacientífica**. 3. ed. São Paulo: Atlas, 1991.

LAMARÃO, Renata da Costa e Fialho. Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal. **Rev. Nutr.**, v. 22, n. 2, p.257-269, abr. 2009.

LAMBERT, G.; MOHR, S.; YANG, C. S. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v.11, n. 10, p. 1025-1032, oct. 2002.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.30, n.4, p. 703-728, 2000.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **J. Pain**, v. 10, p. 895-926, 2009.

LEE, M. J. et al. Regulation of Cox-2 expression in canine prostate carcinoma: increased Cox-2 expression is not related to inflammation. **J. Vet. Intern. Med**, v. 21, p.776-782, 2007.

LIN J., DELLA-FERA MA; BAILE C. A. Green tea polyphenol epigallocatechingallate inhibits adipogenesis and induces apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. **Obes Res**, v. 13, n. 6, p.982-90, 2005.

LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, v.137, p. 473-477, 2008.

LUENGO, M. B. **Rev. Eletrôn. Farm**, v. 64, n. 2, 2005.

LUENGO, M. B. **Rev. Eletrôn. Farm.**, v. 64, n. 2, 2005. Disponível em: <http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/2004>>. Acesso em: 20 set. 2011.

MANACH C. et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. Review of 97 bioavailability studies. **Am J Clin Nutr.**, v. 81, 2005. (1 Suppl).

MATSUBARA S.; RODRIGUEZ-AMAYA, DELIA B. Teoreos de catequinas e teaflavinas em chás comercializados no Brasil. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 26, n. 2, p. 401-407, abr./jun. 2006.

McQUAY, H. J.; MOORE, R.A. NSAIDS and Coxibs: clinical use. In: _____. **Wall and Melzack's Textbook of pain**. 5.ed. Endinburg: Churchill Livingstone, p. 471-480, 2006.

MELLO SOUZA, C.H. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and câncer: chemoprevention and treatment. **Vet. Cancer Soc. News**, v. 8, n.10, 2004.

MERCADANTE S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. **Pain**, v. 79, p. 1-13, 1999.

MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. **Pharmacol. Rev.**, v.52, n. 673, 2000.

MILLER R. J. et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. **Handb Exp Pharmacol**, v. 194, p. 417-449, [200-?].

MULLINS, M. N. et al. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 18, p.859-865, 2004.

NAKACHI, K.; EGUCHI, H.; IMAI, K. Canteatime increase one's lifetime?. **Ageing Research Reviews**, Kidlington, v.2, p.1-10, Jan. 2003.

NEGUS, S.S. et al. Preclinical assessment of candidate analgesic drugs: Recent advances and future challenges. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 319, p.507-514, 2006.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. J. Nat. Prod. **[CrossRef] [PubMed]**, v. 70, n. 461, 2007.

NIEDERBERGER, E. et al. The glutamate transporter GLAST is involved in spinal nociceptive processing. **BiochemBiophys Res Commun**, v. 346, p. 393-399, 2006.

NIJVELDT, R. J. **Am. J. Clin. Nutr.**[PubMed], v.74, n. 418, 2001.

O'BANION, M.K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. **Crit. Rev. Neurobiol.**, v. 13, p. 45-82, 1999.

OBATA, H. et al. Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. **J Pain**, v. 7, p. 816-822, 2006.

PARK, O. J.; SURH, Y.J. Chemopreventive potential of epigallocatechingallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies. **ToxicologyLetters**, Amsterdam, v.150, p.43-46, apr. 2004.

PIMENTA, C.A.M.; TEIXEIRA, M.J. Dor no idoso. In: YAO, Duarte; E., Diogo M.J. **Atendimento domiciliar um enfoque gerontológico**. São Paulo: Atheneu, 2000. p.373-87.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P. E. **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30-74.

PITCHER, G.M.; HENRY, J. L. Nociceptive response to innocuous mechanical stimulation is mediated via myelinated afferents and NK-1 receptor activation in a rat model of neuropathic pain. **ExperimentalNeurology**, v. 186, n. 2, p. 173-197, 2004.

PRADO C. C. et al. Avaliação do teor de polifenóis da Camelliasinensis (Chá Verde). **Revista eletrônica de Farmácia**. n. 2, p.164-167. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/2004>>. Acessoem: 23 ago. 2011.

PUEHLER W. et al. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. **Neuroscience**, n.129, p. 473-479, 2004.

RAINSFORD, K.D. **Anti-inflammatory drugs in the 21st century**. Subcell. Biochem. 42:3-27, 2007.

RAJA, I.A.; AZZONI, A.; MAISTO, G. Three cases of improvement of tardive dyskinesia following olanzapine treatment. **Int. J. Neuropsychopharmacol**, v. 2, p.333-334, 1999.

RAMSEWAK, R. S. et al. **J. Agric. Food Chem.**, v.47, p. 444, 1999. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REGOLI, D. et al. Bradykinin receptors and their antagonists. **Eur. J. Pharmacol.** n. 348, p.1-10, 1998.

REISINE, T.; PASTERNAK, G. Opioidanalgesics and antagonists. In: GOODMAN, GILMAN' S. **The pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. New York:Mc-Graw-Hill, 1996. Cap. 23.

RIETVELD A.; WISEMAN, S. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. **Journal of Nutrition**, n.133, p. 3285-3292, 2003.

RITTNER H. L.; BRACK, A.; STEIN C. The other side of the medal: how chemokines promote analgesia. **NeurosciLett**, n. 437, p. 203-208, 2008.

ROCHA A .P. C. Dolor: Aspectos Actuales de la Sensibilización Periférica y Central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, jan./fev. 2007.

RYAN, W. G. et al. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID. **Firocoxib: A 1,000**, 2003.

SAUTEBIN, L. **Fitoterapia**, n. 71, S48, 2000. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).

SCHAIBLE, H. G. Pathophysiology of pain. **Orthopade**, v. 36, n. 1, p. 8-16, 2006.

SCHMITZ W. et al. O chá verde e suas ações como quimioprotetor. **Semin Cienc Biol Saude - uel.b**, 2005.

SCHUG, S. A.; GANDHAM, N. Opiates: clinical use. In: McMahon, S. B.; KLOTZENBURG, M. (Ed). **Wall and Melzack's. Textbook of pain**. 5. ed. Endinburg: Churchill Livingstone, 2006. p. 653-667. Cap. 43.

SCHULZ V., HANSEL R.; TYLER V. E. **Fitoterapia racional**: um guia defitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. São Paulo: Manole, 2002.

SENGER A. E. V.; SCHAWANKE C. H. A.; GOTTLIEB M. G. V. Chá verde (Camelliasinensis) e suas propriedades funcionais nas doenças crônica não transmissíveis. **Sci Med**, v. 20, n. 4, p. 292-300.

SERVIER. **Daflon 500 mg**: product description. Disponível em: <<http://www.servier.com/pro/venous/daflon/daflon.aspx?id=658>>. Acesso em: 25 set. 2011.

SHAVIT Y.; FRIDEL, K.; BEILIN, B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. **J NeuroimmunePharmacol**, v. 1, p. 443-451, 2006.

SHENEFELT, P. D.; BEDI, M. K. Herbal Therapy in Dermatology. **Archives of Dermatology**, Chicago, v.138, p.232-242, feb. 2002.

SHIOKAZI, T. et al. Effects of tea extract, catechins and caffeine against type I allergic reaction. **YakuzakuZasshi**, Tokyo, n. 117, p. 448-454, 1997.

SILVAN, A. M. et al. **J. Nat. Prod.** v.59, p. 1183, 1996. [CrossRef] [PubMed].
SIMÕES C. M. O. et al. (Org). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Santa Catarina: Editora UFRGS, 2004.

SNYDER, S. H. Opiate receptors and beyond: 30 years of neural signaling research. **Neuropharmacology**, New York, v.47, p.274-285, 2004. Suppl.

SOMMER C.; WHITE F. Cytokines, Chemokines, and Pain. In: BEAULIEU, P. et al. **Pharmacology of Pain**. 1. ed. Seattle: IASP Press, 2010. p. 279-302.

STEGALL, P.V. et al. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **J.Vet.**, 2005.

SUEOKA N. et al. A new function of green tea: prevention of lifestyle-related diseases. **Ann NY Acad Sci.**, n. 928, p. 274-280, 2001.

TACHIBANA, H. et al. A receptor for green tea polyphenol for green tea polyphenol EGCG. **Nature Structural & Molecular Biology**, New York, v.11, n.4, p.380-381, apr. 2004.

TAHARA, S. **Biosci., Biotechnol., Biochem.**, v. 71, n. 1387, 2007. [CrossRef] [PubMed].

TEIXEIRA, M.J. **Dor, Manual para o Clínico**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

TEIXEIRA, M.J. et al. **Dor no Brasil: Estado atual e perspectivas**. São Paulo: Limay, 1995.

TEIXEIRA, M. J.; FIGUEIRÓ, J. A. B. **Dor - Epidemiologia e evolução histórica da dor**. São Paulo: Moreira Jr., 2001.

TJOLSEN, A.; HOLE, K. Pain regulation and plasticity. **Tidsskrift for den Norske Laegeforening**, v.113, n. 23, p. 2921-2924, 1993.

TOMINAGA, M. Nociception and TRP channels. **Handb. Exp. Pharmacol.** v. 179, p. 489-505, 2007.

VANDERH, T.W. Pathophysiology of Pain. **The Medical Clinics of North America**, VAYALIL P. K.; ELMETS C. A.; KATIYAR, S. K. Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. **Carcinogenesis**, n. 24, p. 927-936, 2003.

VAYALIL, P. K. et al. Green tea polyphenols prevent ultraviolet light induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. **Journal of Investigative Dermatology**, n.122, p. 1480-1487, 2004.

VEITCH, N. C.; GRAYER, R. E. J. **Nat. Prod. Rep.**, v. 25, n. 555, 2005. [CrossRef] [PubMed].

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. **Quim. Nova**, v.29, n. 326, 2006. [CrossRef][PubMed].

WALL, P.D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.

WANG, Z. Y. et al. Inhibition of N-nitrosodiethylamine- and 4- (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced tumorigenesis in A/J mice by green tea and black tea. **Câncer Research**, Baltimore, v.52, n.7, p.1943-1947, apr. 1992.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiol Rev**, v.82, p. 981-1011, 2002.

WILLOUGHBY, D. A. Moore AR, Colville-Nash PR - COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. **Lancet**, v. 355, p. 646-648, 2000.

WOODCOCK, J.; WITTER, J.; DIONNE, R. A. Stimulating the development of mechanism-based, individualized pain therapies. **Nat. Rev. Drug Disc**, n. 6, p. 703-710, 2007.

WOODY, G. E. et al. An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). **Drug and Alcohol Dependence, Limerick**, v.72, n.2, p.163-168, 2003.

WOOLF, C.J. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. **Br J Anaesth**, n. 63, p.139-146, 1989.

YANG, C.S.; PRABHU, S.; LANDAU, J. Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. **Drug Metabolism Reviews**, Baltimore, v.33, p.237-253, 2000a.

YANG, S.C.; WANG, Z. Tea and cancer. **Journal of the National Cancer Institute, Bethesda**, v.85, n.13, p.1038-1049, 1993

YERUHAM, I. et al. Skintumors in cattle following tattooing by liquid nitrogen. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, Raanana, v.48, p.38-40, 2003.

ZHANG, J. M. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin**, n.45, p. 27-37, 2007.

ZIMMERMANN, M. Pathobiology of neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 429, n.1-3, p. 23-37, 2001.

ZUANAZZI, J.A.S. et al. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**. Florianópolis: UFSC, 2002. p. 499-526. Cap. 23.

ANEXO A - DECLARAÇÃO DOS RESÍDUOS

Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os animais utilizados nessa pesquisa foram, após a eutanásia, congelados e recolhidos pela empresa SERQUIP, que é a empresa de incineração que regularmente exerce esta atividade na instituição. Todos os demais instrumentos utilizados nos experimentos foram autoclavados e aqueles descartáveis, também serão destinados à incineração.