UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

DANNIELY PATRICIA NASCIMENTO MELO

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DO RESÍDUO DA POLPA DE ACEROLA (*Malpighia emarginata* DC.)

São Cristóvão/SE

2025

DANNIELY PATRICIA NASCIMENTO MELO

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DO RESÍDUO DA POLPA DE ACEROLA (*Malpighia emarginata* DC.)

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profª Drª Jullyana de Souza Siqueira Quintans

Coorientadora: Drª Tamna Joanan Farias Lima Guedes

São Cristóvão/SE

2025

ATA DA SESSÃO DE APRESENTAÇÃO DA MONOGRAFIA – BACHARELADO (Resolução n° 58/2023/CONEPE)

A Banca Examinadora, composta por Profa. Dra. Jullyana de Souza Siqueira Quintans (presidente/orientadora); Profa. Dra. Fabíolla Rocha Santos Passos e Profa. Msc. Joseane Alves de Souza, sob a presidência da primeira, reuniu-se às 10:00 horas do dia 31/03/2025, no mini auditório do CCBS, da Universidade Federal de Sergipe, para avaliar a monografia, sob o título: "**Avaliação da atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de acerola (*Malpighia emarginata*) DC**" apresentada pela discente do Curso de Graduação de Ciências Biológicas – modalidade Bacharelado, **DANNIELY PATRICIA NASCIMENTO MELO**, matricula n° 202100104066 na UFS. Dando início as atividades, a Presidente da Sessão passou a palavra para a discente proceder à apresentação da monografia. A seguir, a primeira examinadora fez comentários e arguiu a discente, que dispôs de igual período para responder aos questionamentos. O mesmo procedimento foi seguido com a segunda examinadora. Dando continuidade aos trabalhos, a Presidente da Banca Examinadora agradeceu os comentários e sugestões dos membros da Banca. Encerrados os trabalhos, a Banca Examinadora retirou-se do recinto para atribuição da nota. Com base nos preceitos estabelecidos pela Resolução Nº. 58/2023/CONEPE, que normatiza a elaboração e avaliação das monografias do Curso de Ciências Biológicas – Bacharelado, a Banca Examinadora decidiu APROVAR a discente com média 9,8 (nove vírgula oito). Nada mais havendo a tratar, a Banca Examinadora elaborou essa Ata, que será assinada pelos seus membros e em seguida pela discente avaliada.

Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, 31 de março de 2025.

Jullyana de Souza Siqueira Quintans
Profa. Dra. Jullyana de Souza Siqueira Quintans (presidente/orientadora)

Fabíolla Rocha Santos Passos
Profa. Dra. Fabíolla Rocha Santos Passos (1°. Examinador)

Joseane Alves de Souza
Profa. Msc. Joseane Alves de Souza (2°. Examinador)

Danniely Patrícia Nascimento Melo
Discente avaliada

Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos. Av. Marechal Rondon S/N – Bairro Rosa Elze. CEP. 49100-000 São Cristóvão - SE. E-mail: dbi.ufs@gmail.com. Tel.: (79)3194-6663 e 3194 -6666

Agradecimentos

A Deus, por guiar minha jornada e iluminar meus caminhos ao longo da vida.

À minha família, especialmente aos meus pais e ao meu companheiro Douglas, pelo investimento, incentivo e cuidado incondicional. Sou imensamente grata por tê-los ao meu lado.

À minha orientadora, Dra. Jullyana Quintans, por ter me acolhido em seu laboratório e me guiado com paciência, sabedoria e empatia ao longo desta trajetória. Minha gratidão será eterna.

À minha coorientadora, Dra. Tamna Joanan, pela dedicação, paciência e por me ensinar a ser uma pesquisadora. Espero sempre honrar seus ensinamentos.

A todos os membros do LANEF e de outros laboratórios que contribuíram para minha formação e compartilharam momentos desta caminhada, meu sincero agradecimento.

Aos animais utilizados em minha pesquisa, cuja vida foi dedicada para o avanço do conhecimento científico e para a busca de soluções terapêuticas.

Aos meus amigos, pelo apoio e pelas contribuições, diretas ou indiretas. Em especial, à Bruna Aragão (*in memoriam*), que sonhou comigo este momento. Sempre a levarei comigo em meu coração.

À família que escolhi, do Kung-Fu Liga Garra de Águia – Associação Sol Nascente, por me apoiarem incondicionalmente e por me ensinarem o valor do trabalho árduo, da disciplina e da persistência.

À Universidade Federal de Sergipe, por toda a estrutura disponibilizada; ao Departamento de Biologia, pelo suporte ao longo da graduação; e aos meus colegas de curso, que cruzaram meu caminho e deixaram marcas significativas na minha jornada acadêmica.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal ao longo desses anos, minha mais profunda gratidão.

Por fim, ao meu avô Sebastião (*in memoriam*), que, como um profeta, plantou um pé de acerola em minha homenagem no meu nascimento. Durante minha infância, esse pé de acerola foi exclusivamente meu, e hoje, nesta jornada, ele se entrelaça ao meu trabalho de conclusão de curso. Viva a acerola, vô, e viva o senhor!

Danniely Patricia Nascimento Melo

RESUMO

A acerola (*Malpighia emarginata* DC.) é uma fruta amplamente consumida e reconhecida por sua elevada concentração de compostos bioativos, como flavonoides, terpenos, alcaloides e vitamina C, que apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e analgésicas. Diante disso, o aproveitamento de seus resíduos na busca por novas abordagens terapêuticas tem despertado interesse científico. Este estudo teve como objetivo avaliar à atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de acerola em modelos experimentais. Foram utilizados camundongos, *Swiss*, machos, com 25 – 30g, aprovado com o número de protocolo 4233300620 (CEUA/UFS). O extrato foi administrado por via oral nas doses de 250, 500 e 750 mg/kg. Os animais foram submetidos à injeção de formalina (2,5%, 20 µL) na pata traseira para indução do efeito nociceptivo. No modelo de pleurisia, foi injetado carragenina (300 µg; 0,1 mL) via intratorácica seguida de coleta do exsudato pleural para contagem de leucócitos. Para avaliação da atividade motora, os animais foram colocados no equipamento rotarod por 180 segundos, registrando-se o tempo de permanência. No teste de formalina, o extrato nas doses de 250 e 500 mg/kg reduziu significativamente o comportamento nociceptivo em ambas as fases do teste (**$p<0,01$; *$p<0,05$), sugerindo modulação das vias periféricas e centrais de nocicepção. No modelo de pleurisia, o extrato nas doses de 500 e 750 mg/kg, demonstrou efeito anti-inflamatório ao reduzir a migração de leucócitos (**$p<0,01$ e *$p<0,05$). Já no teste de rotarod, não houve alterações significativas na coordenação motora dos animais. Os resultados destacam que o extrato do resíduo de *Malpighia emarginata* apresenta efeitos promissores no manejo de condições inflamatórias e dolorosas. Estudos futuros são recomendados para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos, assim como para avaliar a segurança e eficácia em testes clínicos.

Palavras-chave: Resíduo de acerola; dor; antinocicepção; inflamação; compostos bioativos.

SUMÁRIO

1. **Introdução**.....7
2. **Referencial Teórico**..... 9
   2.1. Epidemiologia da Dor.....9
   2.2. Fisiologia da Dor.....10
      2.2.1. Dor e Nocicepção 10
      2.2.2. Estímulos nociceptivos 11
      2.2.3. Vias da Dor..... 12
      2.2.4. Modulação da Dor..... 13
   2.3. Tratamento da Dor..... 14
      2.3.1. Farmacoterapia 14
      2.3.2. Plantas Medicinais 16
      2.3.3. *Malpighia emarginata* DC 17
      2.3.4. Resíduo da Acerola..... 18
3. **Objetivos** 19
4. **Métodos** 20
   4.1. Obtenção dos Extratos..... 20
   4.2. Animais..... 20
      4.2.1. Grupos experimentais..... 20
   4.3. Atividade Antinociceptiva – Teste de Formalina 21
   4.4. Atividade Anti-inflamatória – Pleurisia Induzida por Carragenina 22
   4.5. Atividade Motora – Rotarod..... 23
   4.6. Descarte de Animais 25
   4.7. Testes Estatísticos 25
5. **Resultados** 26
6. **Discussão** 29
7. **Conclusão** 31
8. **Referências Bibliográficas** 32

Anexo.....39

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos teciduais reais ou potenciais (Merskey, 1979), e pode impactar significativamente a qualidade de vida das pessoas. Fisiologicamente, a dor serve como um mecanismo de proteção essencial para alertar o corpo sobre possíveis lesões. No entanto, caso a dor persista mais do que o curso normal de uma lesão ou doença aguda e seja repetida por meses ou anos, ela pode ser considerada uma doença crônica, exigindo tratamentos mais complexos (Raffaeli; Arnaudo, 2017).

O tratamento da dor, por sua vez, é desafiador, tendo em vista que a mesma não se limita ao estímulo nocivo e é uma experiência subjetiva, maleável e influenciada por diversos fatores. Além disso, os exames laboratoriais e testes mais utilizados são em grande parte subjetivos e dependem do relato do paciente. Diante disso, são necessárias diferentes estratégias para o seu enfrentamento (Boscato;Torino, 2023).

Entre as terapias disponíveis, destacam-se os medicamentos convencionais e as intervenções cirúrgicas. No entanto, essas abordagens muitas vezes enfrentam limitações, como efeitos adversos e resistência dos pacientes a intervenções invasivas (Paiva *et al*., 2006). Nesse contexto, o uso de plantas medicinais surge como uma alternativa promissora, amplamente utilizada ao longo da história para tratar diversas condições clínicas (Cunha *et al*., 2020).

Plantas medicinais possuem compostos bioativos, como fenólicos, terpenos e alcaloides, que têm demonstrado eficácia terapêutica em diferentes estudos (Melo, 2018). O uso dessas plantas é pertinente para a saúde global, especialmente em regiões com alta biodiversidade, como o Brasil, onde representam uma importante fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos devido à sua diversidade química e biológica (Jantan *et al*., 2015). Dados indicam que 91,9% da população brasileira já fez uso de plantas medicinais, sublinhando a importância de integrar esses recursos à medicina contemporânea (ABIFISA, 2007).

Entre as espécies vegetais cultivadas no Brasil, destaca-se a *Malpighia emarginata* DC., conhecida popularmente como acerola. Essa planta é valorizada por suas propriedades bioquímicas, incluindo alto teor de ácido ascórbico e ácido málico, que estimulam o sistema imunológico e oferecem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Olędzki; Harasym, 2024). Em 2017, o Brasil produziu aproximadamente 60.966 toneladas de acerola *in natura*, consolidando-se como um dos principais

produtores mundiais dessa fruta, o que evidencia sua importância econômica e agrícola (IBGE, 2017).

O processamento industrial da acerola gera uma quantidade significativa de resíduos, que podem representar até 40% do volume total processado (La Fuente; Zabalaga; Tadini, 2017). Esses resíduos, embora frequentemente descartados, contêm compostos bioativos como flavonoides e fenólicos, que possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antivirais. Esses compostos lhes confere um potencial promissor para o controle de doenças (Silva; Duarte; Barrozo, 2019; Mesquita *et al*., 2022).

Apesar do potencial terapêutico da acerola, seus efeitos analgésicos e antinociceptivos ainda são pouco explorados (Dallazen *et al*., 2024). Assim, este estudo tem como objetivo analisar a atividade analgésica do extrato hidroacoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* DC., visando promover o aproveitamento desses compostos bioativos e avaliar sua eficácia no tratamento da dor.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da dor

A dor é uma das queixas mais comuns em todo o mundo e representa um dos principais motivos de busca por atendimento médico. O estudo *Global Burden of Disease* (GBD) realizou uma revisão sistemática de literatura e apontou que em 2020 cerca de 615 milhões de pessoas relataram dor na região lombar em diversos países, sendo esta dor apontada como a maior causa de incapacidade em todo o mundo (GBD, 2021).

Uma revisão sistemática realizada por Aguiar *et al*. (2021), no Brasil, sobre a prevalência da dor crônica, revelou a incidência de 45,59% dentre as 122.060 pessoas com diferentes condições clínicas de dor crônica nos estudos incluídos, com predominância também da dor região lombar, sendo majoritária em mulheres, tanto adultas quanto idosas, afetando a capacidade funcional das pessoas acometidas.

Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência e prevalência da dor variam de acordo com fatores como idade, gênero, condições de saúde subjacentes e estilo de vida (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Em um estudo sobre a prevalência de dor crônica em pacientes idosos na Polônia realizado com 145 indivíduos, 113 participantes (78%) relataram dor crônica e 46 (32%) relataram possível dor neuropática, indicando uma alta incidência da dor em idosos, comprometendo a qualidade de vida desses pacientes (Stompór *et al.*, 2019).

A dor apresenta diferenças significativas entre os gêneros, influenciadas por fatores biológicos e hormonais. Homens e mulheres experienciam a dor de maneiras distintas. A testosterona, por exemplo, demonstra um efeito protetor contra a dor em homens, enquanto as flutuações nos níveis hormonais femininos impactam na percepção da dor. Níveis elevados de progesterona e estradiol podem gerar analgesia, enquanto baixos níveis de estrogênio induzem a hiperalgesia (Athnaiel *et al*., 2023).

Estudos internacionais comprovam as disparidades de gênero na dor. Um estudo realizado em 19 países europeus evidenciou que mulheres são mais propensas a sofrer de dor crônica do que homens (Bimpong *et al*., 2021). Essa realidade torna a dor crônica um problema de saúde pública com implicações relevantes para o bem-estar das mulheres.

Além das diferenças biológicas, fatores socioculturais também influenciam a experiência da dor entre os gêneros. Pesquisas sugerem que mulheres tendem a

verbalizar a dor em maior medida do que homens, comportamento que pode ser parcialmente explicado por normas sociais e expectativas de gênero (Nascimento; Kosminsky; Chi, 2020).

Do mesmo modo, alguns grupos populacionais podem estar em maior risco de desenvolver dor crônica devido a fatores como desigualdades socioeconômicas, acesso limitado a cuidados de saúde e exposição a condições de trabalho ou ambientais adversas. Estudos demonstram que pessoas desfavorecidas socioeconomicamente e com baixa escolaridade têm maior probabilidade de sentir dor crônica do que as que tem melhores condições financeiras (Todd *et al*., 2019).

Outrossim, a situação profissional pode interferir na maneira que a dor crônica aflige as pessoas. Um estudo demonstrou que a dor crônica era mais comum em pessoas que realizavam trabalhos de forma não remunerada ou voluntária (42,3%), em comparação aos que tinham emprego remunerado (39,8%), sendo a maior porcentagem de pessoas afetadas pela dor crônica as que não podiam trabalhar devido a problemas de saúde (78,9%) (Macfarlane *et al*., 2015).

Também existem vários fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento e à persistência da dor. Condições médicas crônicas (como artrite, fibromialgia ou câncer), obesidade, sedentarismo, tabagismo e uso excessivo de substâncias como álcool ou drogas ilícitas. Além disso, fatores psicossociais, como estresse, ansiedade, depressão e trauma emocional, desempenham um papel importante na percepção e na intensidade da dor (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

2.2. Fisiologia da Dor

2.2.1. Dor e Nocicepção

O processo de detecção e transdução de estímulos potencialmente ou efetivamente lesivos é chamado de nocicepção. Os estímulos nocivos são detectados pelos nociceptores, sensores especializados que funcionam como unidade primária da dor, sendo equipados com receptores e canais iônicos que permitem a detecção de estímulos com potencial para causar danos que são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC) (Smith, 2018; Sneddon, 2018).

Já a percepção da sensação desagradável causada por um estímulo nocivo é caracterizada como dor. A dor pode ser classificada em diferentes tipos com base em suas características, mecanismos subjacentes e duração. A dor aguda é um processo desagradável que resulta de trauma ou de processos inflamatórios, que normalmente

desaparece quando cessa o estímulo nocivo. É bem controlada com o uso de analgésicos usuais e possui um valor de sobrevivência auxiliando na cura (Cohen; Vase; Hooten, 2021; Sallum; Garcia; Sanches, 2012).

A partir do momento em que a dor persiste por um período prolongado de tempo, ela passa a ser considerada dor crônica que está associada a um processo patológico que causa dor contínua e não desaparece com o emprego de métodos terapêuticos convencionais (Sallum; Garcia; Sanches, 2012; Smith; Harris; Clauw, 2011). A dor crônica pode ser dividida em alguns tipos, como nociceptiva, neuropática e inflamatória (Cohen; Vase; Hooten, 2021; Kremer *et al*., 2020).

A dor nociceptiva é aquela que ocorre como resultado da ativação de nociceptores em resposta a estímulos térmicos, químicos ou mecânicos (Vitor *et al*., 2008). Enquanto a dor neuropática resulta de lesões no sistema nervoso periférico ou central (Finnerup *et al*., 2016). Existe também a dor inflamatória, que é causada por processos inflamatórios em tecidos periféricos, resultando na liberação de mediadores pró-inflamatórios que sensibilizam os nociceptores e aumentam a sensibilidade à dor (Svensson; Zattoni; Serhan, 2007).

2.2.2. Estímulos nociceptivos

Os estímulos à dor, também conhecidos como estímulos nocivos, são variados e podem ser classificados em três principais categorias: mecânicos, térmicos e químicos. Cada tipo de estímulo é detectado pelos nociceptores presentes nas terminações nervosas distribuídos na pele, músculos, articulações e vísceras (Maio *et al.*, 2023).

Os nociceptores mecânicos respondem a forças físicas intensas, como pressão excessiva, cortes e estiramentos. Estes estímulos causam deformações no tecido que ativam os nociceptores, resultando na detecção da dor. Já os nociceptores térmicos são sensíveis a temperaturas extremas, tanto quentes (acima de 45 °C) quanto frias (abaixo de 5 °C). Estes receptores são ativados quando os limites térmicos são excedidos, provocando dor como um mecanismo de proteção contra danos teciduais (Dubin; Patapoutian, 2010).

Além desses, existem também os nociceptores químicos que são ativados por substâncias químicas e mediadores inflamatórios, como bradicinina, histamina e prostaglandinas, que são liberadas durante processos inflamatórios ou lesões

teciduais. Estes nociceptores silenciosos geralmente permanecem inativos até serem sensibilizados por tais mediadores químicos (Teixeira; Forni, 2019).

A condução dos estímulos nocivos para o sistema nervoso central é realizada por dois tipos principais de fibras nervosas: Aδ e C. As fibras Aδ são mielinizadas, de maior diâmetro, e transmitem sinais de dor rápida e aguda devido à alta velocidade de condução. Já as fibras C, não mielinizadas e de menor diâmetro, transmitem sinais de dor lenta e crônica, sendo polimodais e respondendo a estímulos mecânicos, térmicos e químicos, associadas à dor difusa e de longa duração (Smith; Lewin, 2009).

2.2.3. Vias da dor

A transmissão da dor envolve uma complexa rede de vias neurais que conduzem os sinais dolorosos do local da lesão até o cérebro, onde são percebidos como dor. Quando os sinais da dor entram na medula espinhal pelas raízes nervosas dorsais, eles terminam em neurônios na parte interna da medula espinhal, chamada de substância cinzenta. Esses sinais podem seguir dois caminhos principais para chegar ao cérebro: o trato espinotalâmica e o trato paleoespinotalâmico (Guyton; Hall, 2011; Ridder; McEntire, 2016; Vanneste, 2016).

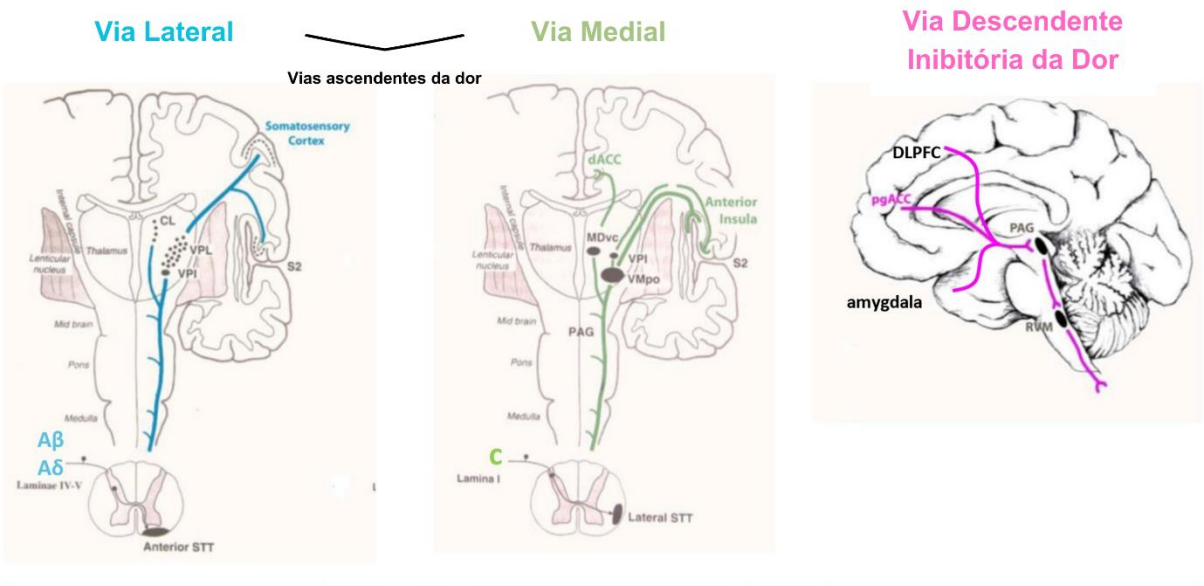
O trato espinotalâmico, composto pelas vias lateral e medial (Figura 1), se destaca como o principal canal ascendente para a dor. A via medial codifica o componente motivacional/afetivo, ou seja, a sensação de desconforto que a dor causa. A via lateral processa os componentes discriminatórios/sensoriais da dor, como intensidade da dor, localização da dor e caráter da dor (Ridder; Vanneste, 2016; Cao *et al*., 2024).

Já o trato paleoespinotalâmico é responsável por transmitir, principalmente, dores crônicas, como aquelas causadas por lesões persistentes. As fibras nervosas desse trato terminam principalmente na substância gelatinosa da medula espinhal e depois seguem caminhos semelhantes ao trato espinotalâmico para chegar ao cérebro. Esses dois sistemas trabalham juntos para transmitir e processar os sinais de dor no cérebro (Guyton; Hall, 2011; Cao *et al*., 2024).

Existe também a via descendente inibitória da dor que é responsável pela percepção da dor (Figura 1) (Bushnell; Ceko; Low, 2013). Através de diversas conexões, o cérebro envia sinais inibitórios ou facilitadores para a medula espinhal, influenciando a intensidade e a qualidade da dor. Assim, a via descendente em pleno funcionamento suprime a dor aguda e modula a dor crônica. Já se o sistema for

disfuncional ocasiona uma dor constante e incapacitante. Um sistema deficiente, por sua vez, pode levar a flutuações na intensidade da dor (Ridder; Adhia; Vanneste, 2021).

Figura 1: Vias da dor.



Fonte: Adaptado de Ridder; Adhia; Vanneste, 2021.

2.2.4. Modulação da dor

A percepção da dor é influenciada por diferentes processos de modulação ao longo do sistema nervoso. Em certas situações, como em casos de emergência, a dor pode ser suprimida para priorizar a sobrevivência, enquanto em outras circunstâncias pode ser amplificada por experiências passadas (Silverthorn *et al*., 2017). Segundo o trabalho de Pinto (2019) sobre os mecanismos fisiopatológicos de modulação da dor crônica, a modulação inibitória de estímulos nociceptivos ocorre a nível espinhal/segmentar e supraespinhal/suprasegmentar.

A modulação segmentar ocorre na medula espinhal, onde interneurônios inibitórios na substância gelatinosa (lâmina II) modulam a transmissão da dor. As fibras C nociceptivas, ao serem ativadas por estímulos dolorosos, podem excitar a via ascendente e bloquear a inibição, permitindo que o sinal de dor chegue ao cérebro. A teoria do "portão para a modulação da dor" sugere que fibras Aβ, que transmitem estímulos mecânicos, aumentam a atividade de interneurônios inibitórios, resultando

em uma percepção reduzida da dor quando ativadas simultaneamente com as fibras C (Pinto, 2019; Silverthorn *et al*., 2017).

Com relação a modulação suprasegmentar, existem duas áreas fundamentais do tronco cerebral envolvidas na diminuição da dor: a PAG (do inglês *periaqueductal gray*) e a RVM (do inglês *Rostral Ventromedial Medulla*). A PAG, através de suas conexões com a RVM, integra sinais de estruturas como o córtex cingulado anterior, o córtex pré-frontal, o córtex insular e a amígdala, conferindo uma percepção emocional da dor. A amígdala, em particular, está envolvida nas respostas emocionais ao estresse e à ansiedade, contribuindo para a integração da dor e respostas de medo (Ossipov; Dussor; Porreca, 2010).

Além disso, o corpo humano possui receptores opioides no sistema nervoso central que respondem a moléculas opioides endógenas. A ativação desses receptores bloqueia a percepção da dor, diminuindo a liberação de neurotransmissores dos neurônios sensoriais primários e inibindo os neurônios sensoriais secundários. Os opioides endógenos incluem endorfinas, encefalinas e dinorfinas, secretadas por neurônios associados às vias da dor (Silverthorn *et al.*, 2017).

2.3. Tratamento da Dor

2.3.1 Farmacoterapia

O manejo eficaz da dor é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Diversas classes de medicamentos são amplamente utilizadas com base no tipo e intensidade da dor, medida pela escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS), que possui três etapas. Na etapa I, utiliza-se um analgésico não opioide para dores leves a moderadas, com adjuvantes, se necessário. Se a dor persistir, avança-se para a etapa II, onde um opioide fraco é adicionado. Na etapa III, é recomendado o uso de opioides fortes (Varrassi *et al*., 2010).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados para o tratamento de dores leves a moderadas. Eles atuam inibindo as enzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), responsáveis pela síntese de prostaglandinas, que são mediadores da inflamação e dor. Contudo, o uso prolongado de AINEs pode acarretar efeitos adversos, como danos gástricos, insuficiência renal e maior risco de eventos cardiovasculares (Américo; Melo, 2012; Pereira *et al*., 2021).

Em casos de dor severa com inflamação, os corticoides são frequentemente utilizados por suas fortes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Esses medicamentos, derivados do cortisol, hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais, inibem a resposta inflamatória de forma mais abrangente que os AINEs. No entanto, seu uso prolongado é limitado por efeitos colaterais graves, como supressão adrenal, ganho de peso e osteoporose (Viana, 2020).

A dipirona é um analgésico também amplamente utilizado, agindo na redução direta da atividade dos nociceptores e na sensibilidade causada pelas prostaglandinas (Pereira *et al*., 2021). Outro medicamento é o ácido acetilsalicílico (AAS ou aspirina) que é empregado no tratamento de dores leves a moderadas, febre e inflamação. Sua ação principal é a inibição irreversível da ciclooxigenase, bloqueando a síntese de prostaglandinas (Miranda; Baiense, 2023).

Medicamentos como antidepressivos, ansiolíticos e anticonvulsivantes são utilizados como adjuvantes no tratamento da dor neuropática e crônica. Eles modulam neurotransmissores envolvidos na condução do sinal doloroso. Apesar de proporcionarem alívio em alguns casos, nem todos os pacientes respondem adequadamente, e esses medicamentos podem causar efeitos colaterais, como sonolência e tonturas (Silva; Castillo, 2023).

Para dores mais intensas, especialmente de origem crônica ou neuropática, os opioides são frequentemente prescritos. Esses medicamentos agem nos receptores opioides do sistema nervoso central, bloqueando a transmissão dos sinais de dor. Entre os opioides mais comuns estão morfina, codeína, fentanil e tramadol. Embora eficazes, seu uso prolongado está associado a riscos como dependência, tolerância e depressão respiratória (Leal; Alencar, 2020).

Embora os tratamentos tradicionais sejam eficazes para muitos pacientes, eles têm limitações significativas. O uso prolongado de opioides e analgésicos não opioides está ligado a dependência química e efeitos adversos graves. Além disso, a eficácia é muitas vezes insuficiente para dores crônicas. Essas limitações têm impulsionado a busca por novas abordagens, como o uso de compostos naturais, que podem oferecer alternativas mais seguras e eficazes para o manejo da dor (Leal; Alencar, 2020; Miranda; Baiense, 2023).

2.3.2 Plantas Medicinais

Desde os primórdios da humanidade, as plantas têm sido fundamentais para atender às diversas necessidades humanas e melhorar sua qualidade de vida. Elas desempenham um papel vital não apenas na alimentação, mas também na confecção de roupas, fabricação de ferramentas, e em práticas medicinais, como a utilização de ervas para o tratamento de doenças (Braga, 2011).

Os principais compostos ativos encontrados em plantas que possuem ação analgésica a dor incluem flavonoides, alcaloides, terpenos. Esses metabólitos secundários interagem com os mecanismos neurofisiológicos responsáveis pela dor, agindo tanto em nível periférico quanto central. Estudos têm demonstrado que essas substâncias desempenham um papel significativo na regulação da resposta inflamatória e da percepção da dor, o que reforça seu potencial terapêutico (Silva-Correa *et al*., 2021).

Em um estudo realizado em 2021 na comunidade de Santo Antônio, em Barbalha (Ceará), sobre o uso de plantas medicinais para o tratamento da dor, 52,63% dos participantes relataram resultados significativos, classificando a eficácia como "boa", enquanto 42,11% consideraram "ótima" a utilização dessas plantas. Uma pequena parcela, 10,53%, chegou a afirmar que as plantas medicinais eram mais eficazes do que os fármacos convencionais (Machado *et al*., 2021). Esses dados corroboram o uso popular das plantas medicinais como uma alternativa viável no manejo de dores.

O uso de plantas da família Malpighiaceae tem recebido destaque nos estudos sobre o tratamento da dor. A espécie *Byrsonima duckeana*, por exemplo, demonstrou eficácia em modelos animais de dor tanto na hiperalgésica quanto na nociceptiva, reforçando seu potencial terapêutico (Verdam *et al*., 2017). Outras espécies como *Bunchosia armeniaca*, *Byrsonima japurensis* e *Galphimia glauca*, apresentaram propriedades anti-inflamatórias atribuídos, em parte, à presença de flavonoides nessas plantas (Abbas *et al*., 2022).

Tais achados evidenciam a importância de aprofundar a pesquisa científica sobre o uso dessas plantas, considerando a inclusão de espécies da família Malpighiaceae em protocolos de tratamento da dor, tanto em contextos tradicionais quanto na medicina moderna, podendo contribuir para o desenvolvimento de alternativas seguras e eficazes.

2.3.3 *Malpighia emarginata* DC

A *Malpighia emarginata*, espécie investigada neste estudo como uma alternativa promissora para o tratamento da dor, é uma planta arbustiva que pertence à família Malpighiaceae, gênero *Malpighia*. Ela possui ocorrência principalmente nas regiões tropicais do continente americano. Suas folhas são simples, opostas e variam de forma oval a elíptica, enquanto suas flores hermafroditas, com cinco sépalas e pétalas franjadas, apresentam coloração que varia do branco ao rosa. Seus frutos são drupas tricarpeladas (Figura 2). (Ritzinger; Ritzinger, 2011).

Figura 2: *Malpighia emarginata* com ramo florífero e fruto maduro.

Fonte: https://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/malpighia-emarginata-dc. Fotos: R. C. Antonio.

A acerola é amplamente reconhecida por sua potente atividade antioxidante, atribuída ao seu elevado teor de ácido ascórbico (vitamina C) e compostos fenólicos. Esses antioxidantes neutralizam espécies reativas de oxigênio, que estão associadas ao agravamento de processos inflamatórios e à cronificação da dor. A capacidade do extrato de *Malpighia emarginata* de reduzir o estresse oxidativo ajuda a prevenir o dano tecidual e a diminuir a sensibilidade dolorosa associada a esse processo (Damasceno, 2021).

Os compostos bioativos presentes no extrato de *Malpighia emarginata* têm demonstrado inibir a síntese de mediadores pró-inflamatórios, como prostaglandinas e citocinas, que desempenham papéis cruciais na amplificação da resposta inflamatória e na percepção da dor (Olędzki; Harasym, 2024). Em estudos recentes, como o de Kumari *et al*. (2024), o extrato da acerola apresentou um efeito anti-

inflamatório mais potente que o extrato de Amla (*Phyllanthus emblica*) e o diclofenaco sódico, sugerindo um potencial terapêutico significativo.

Além de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, a *Malpighia emarginata* também possui ação antibacteriana contra microrganismos patogênicos, como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Silva *et al*., 2022). Essa ação antimicrobiana pode prevenir a progressão de infecções, que frequentemente contribuem para o agravamento da inflamação e da dor, reforçando seu potencial para o desenvolvimento de novos fitoterápicos

Diante de seu rico perfil fitoquímico e amplo potencial terapêutico, não apenas a polpa da *Malpighia emarginata*, mas também seus resíduos agroindustriais, como cascas e sementes, vêm sendo explorados como fontes alternativas de compostos bioativos (Guedes, 2018).

2.3.4 Resíduo da Acerola

Os resíduos de frutas e vegetais incluem partes não comestíveis, como cascas e sementes, descartadas em diferentes etapas da cadeia produtiva, desde a colheita até o processamento (Silva *et al*., 2023). Além do impacto ambiental, esses resíduos agroindustriais representam potenciais poluentes devido ao descarte inadequado. Dessa forma, agregar valor a esses resíduos é uma estratégia de interesse tanto econômico quanto ambiental (Pereira, Firmo; Coutinho, 2022).

A reutilização de resíduos agroindustriais tem se destacado como uma alternativa sustentável, especialmente pelo aproveitamento de compostos bioativos com propriedades terapêuticas. Estudos sobre o bagaço de acerola identificaram a presença de antocianinas, carotenoides, ácido ascórbico, compostos fenólicos e flavonoides, indicando seu alto potencial biotecnológico (Souza; Nascimento; Colussi, 2023).

Com base no referencial teórico apresentado, levanta-se a hipótese de que o extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* será capaz de reduzir a atividade nociceptiva, e os efeitos associados à inflamação. Dessa forma, seu uso pode representar uma alternativa promissora no manejo da dor, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em produtos naturais.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* em testes pré-clínicos.

3.2. Objetivos específicos:

- Avaliar a atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata*.
- Investigar o potencial anti-inflamatório do extrato.
- Analisar possíveis alterações na coordenação motora e no equilíbrio dos animais tratados com o extrato.

4. MÉTODOS

4.1 Obtenção dos extratos

Para a obtenção do extrato hidroalcoólico a partir do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata*, a extração foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Guedes (2024), sendo preparado etanol aquoso a 55% (v/v) através da diluição de etanol absoluto a 99,5% com água destilada obtida através de um sistema Milli-Q. Foram obtidos extratos utilizando-se a proporção de sólido com quantidades exatamente conhecidas e solvente na proporção de 1:10 (massa em gramas da amostra *in natura*: volume em mL da solução extratora). Foi utilizado a extração assistida por ultrassom (modelo, USC-1400A, Unique, São Paulo, Brasil) com frequência ultrassônica de 40 khz, a 40 °C por 35 minutos com agitações ocasionais. Após a extração, as amostras foram centrifugadas a 10000 rpm a 4°C por 10 minutos. O sobrenadante (extrato) foi coletado e acondicionado em frasco âmbar devidamente identificado e armazenado em freezer a -18 °C.

4.2. Animais

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) *Swiss* machos (25 a 35 gramas) com 2 a 3 meses provenientes do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro de 12h/12h, à temperatura de 25º C ± 1º C, com livre acesso a alimentação e água até 60 min antes dos experimentos. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA-UFS) nº 4233300620. No presente estudo foram respeitados os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), Diretriz Brasileira de Prática para o Cuidado e Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA) e a Resolução Normativa 15/2013.

4.2.1 Grupos experimentais

Os animais experimentais foram divididos em diferentes grupos. O grupo controle negativo foi composto por animais tratados com a solução veículo (uma mistura de etanol 0,6% em água) via oral (v.o.). A concentração de etanol a 0,6% foi escolhida por ser considerada segura, de modo a não causar danos aos animais. Já o grupo controle positivo foi composto por animais tratados com drogas de referência

de acordo com cada protocolo experimental: dexametasona (1 mg/kg) por via subcutânea (s.c.) para o modelo de pleurisia induzida por carragenina, diazepam (5 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) para o teste de rotarod e morfina (10 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) para o teste de formalina. Grupos experimentais foram tratados com o extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* (250, 500 e 750 mg/kg), administradas por via oral (v.o.). Para cada experimento, utilizou-se seis animais por grupo.

4.3 Atividade Antinociceptiva

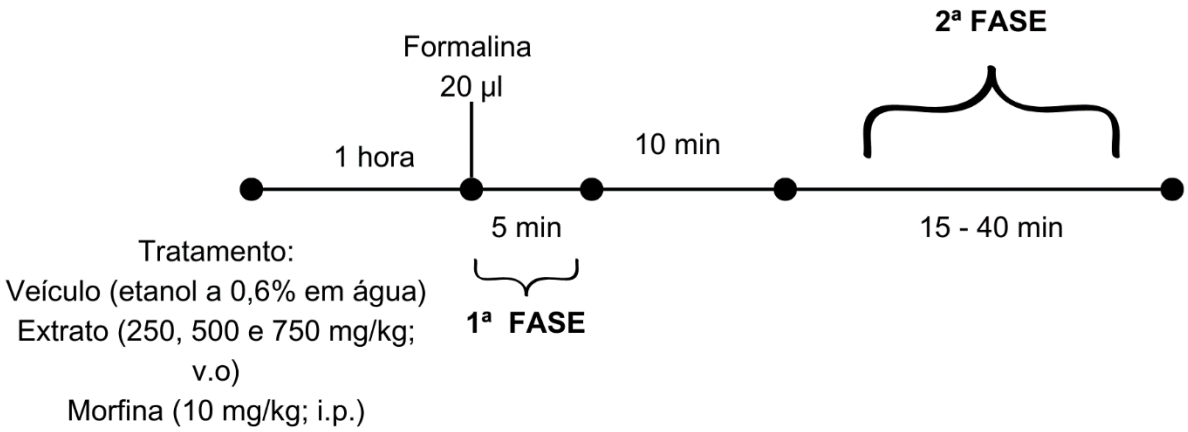
- **Teste de Formalina**

O procedimento do teste de formalina foi realizado conforme descrito por Sufka *et al*., (1998), com algumas modificações. Os camundongos foram colocados em uma caixa de espelhos (15 cm de diâmetro e 20 cm de altura) para permitir uma visão desobstruída da pata e foram ambientados por 30 min (Figura 3). Os animais foram tratados com o extrato hidroacoólico do resíduo da polpa da *Malpighia emarginata* nas doses de 250, 500 e 750 mg/kg (v.o.), com veículo (v.o.), ou com morfina (10 mg/kg, i.p.), uma hora antes da injeção da formalina. Em seguida, uma solução de formaldeído a 2.5% (formalina, 20 µl) foi injetada por via subcutânea na superfície plantar da pata traseira esquerda. Imediatamente, após a injeção de formalina, os animais foram colocados individualmente no aparato de observação e o tempo gasto lambendo a pata injetada foi registrado em intervalos de 5 minutos até 40 minutos. Os primeiros 05 minutos foram registrados como fase neurogênica (fase I) e o período de 15 a 40 minutos foi registrado como fase inflamatória (fase II). Os animais foram imediatamente eutanasiados após o fim do experimento.

Figura 3: Caixa de espelhos, cronometro e folha de anotação para observação do comportamento animal durante 40 minutos.

Fonte: autoria própria.

Figura 4: Resumo esquemático do teste de formalina.



Fonte: autoria própria.

4.4. Atividade Anti-inflamatória

- **Pleurisia induzida por carragenina**

O teste foi realizado conforme descrito por Fröde, (2000). A pleurisia foi induzida através de injeção intratorácica de carragenina (300 µg; 0,1 mL) diluída em solução salina estéril. Os grupos (n = 6) dos animais foram tratados com extrato hidroalcóolico do resíduo da polpa da *Malpighia emarginata* (250, 500 e 750 mg/kg

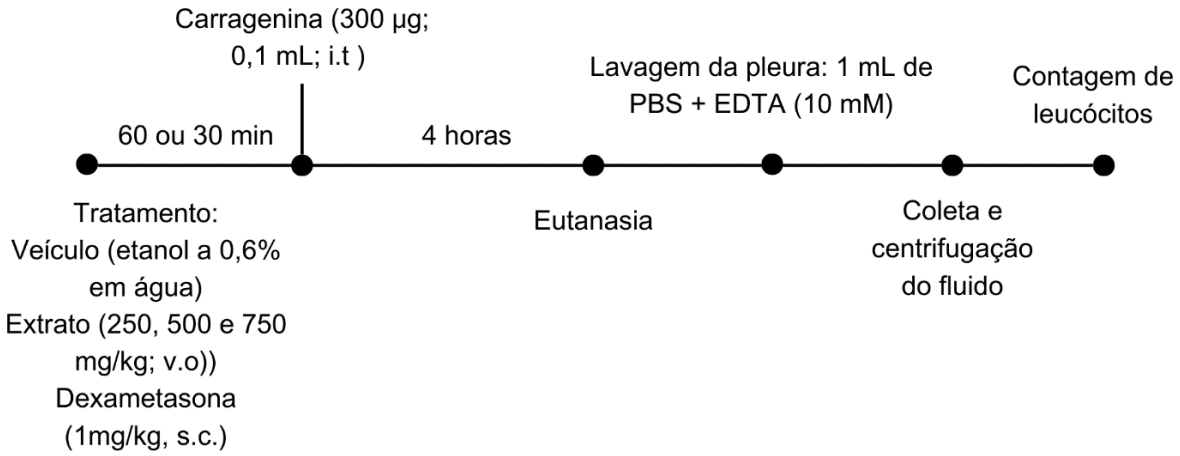
v.o.) e solução veículo (v.o.), 60 min antes da injeção de carragenina, e com dexametasona (1mg/kg, sc.), 30 min antes da injeção do agente inflamatório. Quatro horas após a injeção da carragenina, os animais, foram sacrificados por deslocamento cervical e as cavidades pleurais foram abertas e lavadas com 1 mL de solução salina tamponada (PBS; 1x) contendo EDTA (10 mM).

O líquido pleural foi coletado para contagem total de leucócitos realizada em câmara de *Neubauer* em microscópio óptico (modelo Bioval). As amostras foram diluídas (40x) em solução de *Turk*. Para calcular o número de leucócitos foi utilizado o cálculo:

nº de cél./mL = nº de cél. x fator de diluição x fator de correção da câmara / número de quadrantes.

Os resultados foram comparados entre os grupos para avaliar o efeito anti-inflamatório do extrato de *Malpighia emarginata*.

Figura 5: Resumo esquemático do teste de pleurisia induzida por carragenina.



Fonte: autoria própria.

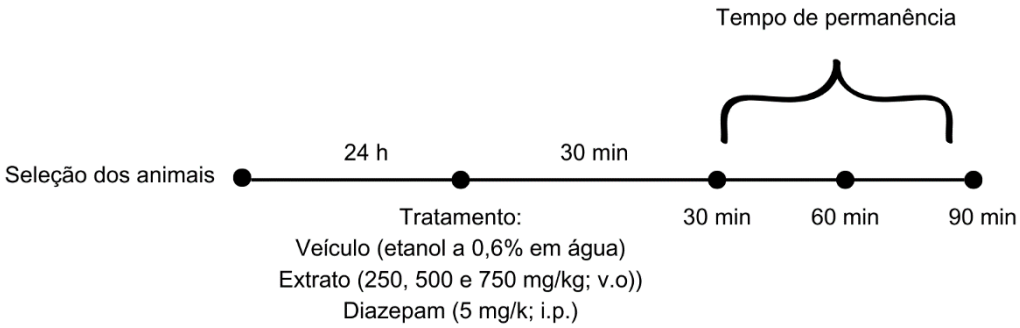
4.5. Atividade Motora

- **Rotarod**

A avaliação da atividade motora dos animais foi realizada utilizando o aparelho rotarod (AVS®, Brasil) seguindo o protocolo de Falcão *et al*., (2016). Inicialmente, os camundongos capazes de permanecer no aparelho rotarod por mais de 180 segundos (9 rpm) foram selecionados 24 horas antes do teste. Os animais selecionados receberam os tratamentos, o extrato hidroalcóolico do resíduo da polpa de *Malpighia*

emarginata (250, 500 e 750 mg/kg, v.o.), veículo (v.o.) ou Diazepam (5 mg/kg, ip.) e trinta minutos após cada animal foi testado no aparelho Rotarod e o tempo de permanência na barra por até 180 s foi registrado em 30, 60 e 90 minutos.

Figura 6: Resumo esquemático do teste de coordenação motora.



Fonte: autoria própria.

Figura 7: Equipamento rotarod utilizado para observação da atividade motora dos animais.

Fonte: autoria própria.

4.6. Descarte de animais

Após os protocolos experimentais os animais foram eutanasiados e as carcaças foram depositadas em sacos plásticos apropriados e armazenadas no freezer de coleta de material biológico da Universidade Federal de Sergipe para posterior recolhimento durante a coleta de resíduo infectante.

4.7. Testes estatísticos

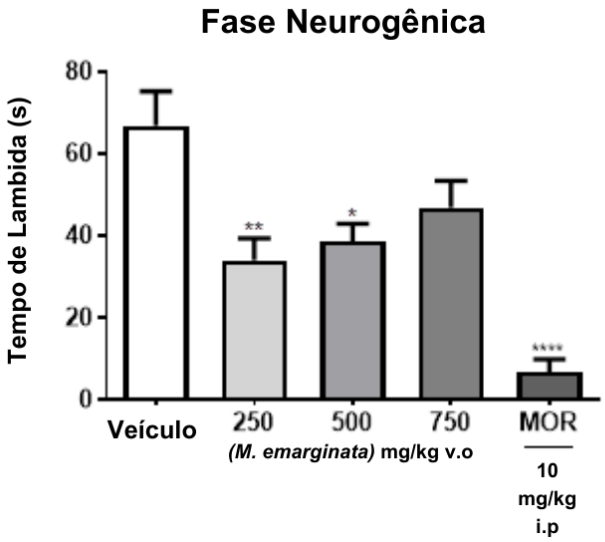
A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA). Os resultados estão expressos como média e erro padrão das médias (E.P.M) de seis animais por grupo. Os dados obtidos foram avaliados por análise de variância (ANOVA) seguido pelo pós-teste de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas para valores de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Teste de Formalina

No modelo de nocicepção induzida por formalina, observa-se na Figura 8 que, na fase neurogênica do teste, o grupo controle apresentou um tempo de lambida superior a 70 segundos. O tratamento com o extrato hidroalcóolico do resíduo da polpa da *Malpighia emarginata* reduziu significativamente esse tempo, sendo inferior a 40 segundos na dose de 250 mg/kg (**p<0,01), aproximadamente 40 segundos na dose de 500 mg/kg (*p<0,05), e aproximadamente 50 segundos na dose de 750 mg/kg. A morfina, utilizada como controle positivo, reduziu esse tempo para cerca de 10 segundos (****p<0,0001).

Figura 8: Efeito do extrato do resíduo da polpa de acerola (*Malpighia emarginata*) na fase neurogênica (0-5 min) do teste da formalina.

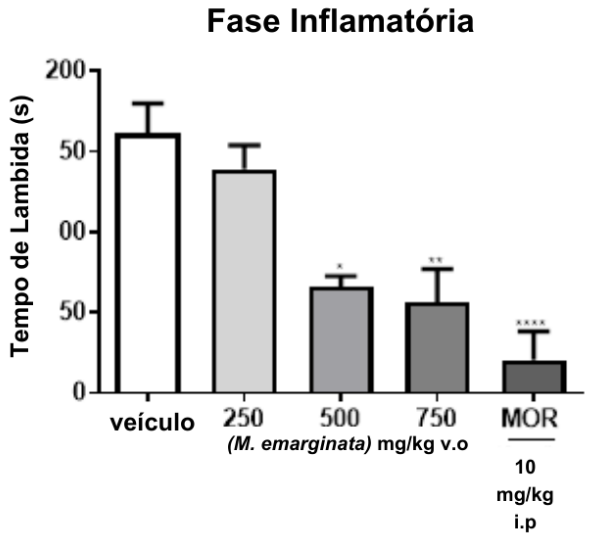


Fonte: Elaborado pela autora (2025). O veículo (v.o.), as doses do extrato (250, 500 e 750 mg/kg) (v.o.) e a morfina (MOR) (i.p.) foram administrados antes da injeção de formalina. Valores expressos em média ± E.P.M. (n=6/grupo). *p<0,05; **p<0,01; ****p<0,0001 *versus* veículo (ANOVA uma via, teste de Tukey).

Já na fase inflamatória do teste (Figura 9), o grupo veículo apresentou um tempo de lambida próximo a 200 segundos. O extrato reduziu essa resposta para menos de 150 segundos na dose de 250 mg/kg, pouco acima de 50 segundos na dose de 500 mg/kg (*p<0,05) e cerca de 50 segundos na dose de 750 mg/kg (**p<0,01). A morfina manteve a redução mais expressiva, com tempo aproximado de 20 segundos

(****p<0,0001). Esses resultados indicam que o extrato apresentou efeito antinociceptivo significativo em ambas as fases do teste, sugerindo modulação das vias periféricas e centrais da nocicepção.

Figura 9: Efeito do extrato do resíduo da polpa de acerola (*Malpighia emarginata*) na fase inflamatória (15–40 min) do teste da formalina.

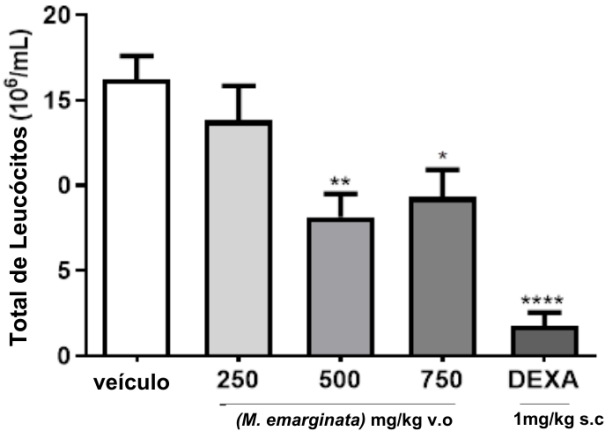


Fonte: Elaborado pela autora (2025). Protocolo experimental e análise estatística iguais aos descritos na Figura 8.

5.2. Pleurisia induzida por carragenina

No modelo de pleurisia induzida por carragenina (Figura 10), observou-se um aumento significativo no número total de leucócitos no grupo veículo, indicando resposta inflamatória. O tratamento com o extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* resultou em uma redução significativa da migração leucocitária, na dose de 500 mg/kg (**p<0,01), seguida pela dose de 750 mg/kg (*p<0,05). Embora a dose de 250 mg/kg também tenha promovido uma redução na média de leucócitos em relação ao grupo veículo, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Esses achados sugerem que o extrato apresenta atividade anti-inflamatória, inibindo a infiltração celular no exsudato pleural induzido pela carragenina.

Figura 10: Efeito do extrato do resíduo da polpa de acerola (*Malpighia emarginata*) sobre a pleurisia induzida por carragenina.

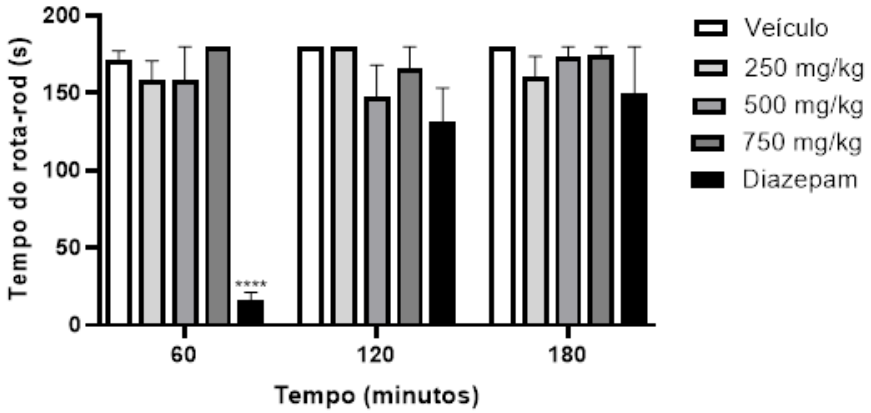


Fonte: Elaborado pela autora (2025). O veículo e as diferentes doses do extrato foram administrados oralmente 60 min antes da injeção de carragenina. Valores foram expressos como média ± E.P.M. (n=6/grupo) *p<0,05**p<0,01 e **** p<0,0001 *versus* veículo (ANOVA uma via seguido pelo teste de Tukey).

5.3. Teste de Rotarod

No teste de Rotarod, os animais tratados com extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata* não apresentaram alterações significativas no desempenho motor nas doses testadas (250, 500 e 750 mg/kg) (Figura 7). Por outro lado, o diazepam, um fármaco conhecido por seu efeito depressor do sistema nervoso central, reduziu significativamente o tempo de permanência dos animais no aparelho em comparação ao grupo veículo (****p < 0,0001).

Figura 11: Tempo (s) no rotarod observado em camundongos após tratamento com veículo e as diferentes doses do extrato ou diazepam.



Fonte: Elaborado pela autora (2025)**.** A resposta motora foi registrada pelos 180 segundos seguintes ao tratamento. As diferenças estatísticas em relação ao grupo veículo foram calculadas com anova, seguidas pelo teste de Tukey (n = 6/ grupo). **** p < 0,0001 *versus* veículo.

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram o potencial do resíduo agroindustrial de *Malpighia emarginata* como uma alternativa terapêutica promissora. Embora seja um resíduo frequentemente descartado, sua rica composição em compostos bioativos evidencia seu valor farmacológico, corroborando com estudos anteriores (Souza; Nascimento; Colussi, 2023). A seleção dos testes pré-clínicos foi fundamentada na necessidade de avaliar de forma integrada os efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e possíveis interferências motoras do extrato, visando validar seu potencial uso como agente fitoterápico.

6.1. Teste de Formalina

A atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico do resíduo de *Malpighia emarginata* foi avaliada por meio do teste de formalina, um modelo de nocicepção química que apresenta duas fases distintas. Esse teste é amplamente utilizado para estudar processos nociceptivos e avaliar os efeitos de agentes analgésicos em diferentes espécies animais. A formalina, conhecida por suas propriedades de coagulação proteica, é comumente usada para fixar tecidos e células. Quando injetada de forma subcutânea nas patas dos animais, pode desencadear dor localizada (Sufka *et al*., 1998; Cao *et al*., 2024).

A primeira fase da resposta à formalina, chamada neurogênica, é de curta duração (0–5 minutos) e está associada à estimulação direta de nociceptores. Essa fase reflete a dor mediada centralmente, envolvendo a liberação de neurotransmissores excitatórios como a substância P e sendo sensível principalmente a fármacos de ação central, como opioides (Hunskaar; Hole, 1987; Quintans-Júnior *et al*., 2011; Brito *et al*., 2012).

A segunda fase, denominada inflamatória, ocorre entre 15 e 30 minutos após a indução e resulta da inflamação local com liberação de mediadores pró-inflamatórios e hiperalgésicos, como prostaglandinas (PGE2), óxido nítrico (NO), taquicininas e cininas. Essa fase depende tanto de entradas contínuas de aferentes nociceptivos quanto, em parte, da sensibilização central. Drogas com ação periférica, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticosteroides, demonstram eficácia predominante nessa fase (Hunskaar; Hole, 1987; Quintans-Júnior *et al*., 2011; Brito *et al*., 2012).

Os resultados deste estudo demonstraram que o extrato de *Malpighia emarginata* apresentou efeito antinociceptivo significativo em ambas as fases do teste, sugerindo

sua capacidade de modular vias periféricas e centrais de nocicepção. Esse efeito, comparável ao da morfina, um potente analgésico central, destaca o potencial terapêutico do extrato.

De forma semelhante, estudos prévios corroboram o potencial antinociceptivo de *Malpighia emarginata*. Silva *et al*. (2019) demonstraram que a acerola, em combinação com a graviola (*Annona muricata*), exibiu efeito inibitório na nocicepção aguda e inflamação em peixe-zebra *zebrafish* (*Danio rerio*), induzida por formalina. Esses achados reforçam o potencial terapêutico da planta em diferentes modelos experimentais, evidenciando sua versatilidade como candidata para o desenvolvimento de agentes analgésicos.

6.2. Pleurisia induzida por carragenina

A pleurisia induzida por carragenina é amplamente utilizada para avaliar a resposta inflamatória aguda. A pleurisia é uma inflamação da pleura, a membrana que envolve os pulmões, e pode ser induzida por agentes irritantes, como a carragenina, um polissacárido obtido a partir de diferentes algas marinhas. A injeção de carragenina sensibiliza os nociceptores aferentes primários que acarretam um processo inflamatório caracterizado pela infiltração de leucócitos e o acúmulo de exsudato na cavidade pleural em até 4 horas após a indução (Urban; Gebhart, 1999; Brito, 2013; Dalmarco; Fröde, 2007).

Esse processo também está associado ao aumento da permeabilidade vascular local e pela ativação de células imunes com produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-1β (Barreto *et al*., 2016; Nonato *et al*., 2023). A escolha deste teste visou verificar se os efeitos observados na segunda fase da formalina poderiam ser explicados por uma ação anti-inflamatória efetiva do extrato, permitindo assim correlacionar os dados obtidos.

A redução da migração de leucócitos observada neste estudo, sugere que o extrato de *Malpighia emarginata* pode atuar inibindo mediadores-chave da inflamação. Estudos apontam que compostos bioativos da acerola, como flavonoides, antocianinas, taninos e vitamina C, desempenham papel crucial na modulação da inflamação ao inibir mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas IL-1β, IL-6, TNF-α (Souza *et al*., 2020). A eficácia significativa do extrato administrado oralmente reforça seu potencial como agente anti-inflamatório, destacando-o como uma alternativa promissora no controle de processos inflamatórios agudos.

6.3. Teste de Rotarod

O teste de rotarod foi usado para avaliar coordenação motora e equilíbrio, já que a depressão do SNC e o relaxamento muscular podem interferir nesses parâmetros (Shiotsuki *et al*., 2010; Quintans-Júnior *et al*., 2010; Brito *et al*., 2012). Os resultados mostraram que o extrato de *Malpighia emarginata* não afetou a capacidade motora dos camundongos nas doses testadas, descartando um efeito de relaxamento muscular inespecífico e confirmando que os efeitos de nocicepção observados não estão associados a alterações na atividade motora.

Comparativamente, o diazepam, utilizado como controle positivo, reduziu significativamente o tempo de permanência no rotarod, como esperado devido ao seu conhecido efeito ansiolítico e relaxante muscular, que compromete a coordenação motora (Stanley *et al.*, 2005). Por outro lado, o extrato, mesmo em doses elevadas, não demonstrou alteração nesse parâmetro, reforçando que sua ação antinociceptiva previamente observada não está relacionada a efeitos depressores centrais ou a interferências na motricidade.

7. CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo sugerem que o extrato hidroalcoólico do resíduo da polpa de *Malpighia emarginata*:

- Apresenta atividade antinociceptiva, reduzindo a nocicepção em modelos experimentais.
- Possui ação anti-inflamatória, evidenciada pela redução da migração leucocitária no modelo de pleurisia.
- Não compromete a coordenação motora ou equilíbrio dos animais nas doses testadas, descartando efeitos depressores do SNC.

Esses achados reforçam o possível potencial terapêutico do resíduo de *Malpighia emarginata*, incentivando futuras investigações sobre seus mecanismos de ação e mediadores envolvidos na atividade anti-inflamatória e antinociceptiva.

Além de suas contribuições no campo farmacológico, este estudo também se destaca pelo seu impacto ambiental positivo. O aproveitamento do resíduo agroindustrial da polpa de *Malpighia emarginata*, propõe uma alternativa sustentável ao transformar o que seria descartado, em um produto valorizado pelos seus compostos bioativos com potencial terapêutico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, H. A. *et al*. A Review on Traditional uses, Phytochemistry and Pharmacological Potential of Family Malpighiaceae. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 65, n. 11, p. 235 - 274, 2022.

AGUIAR, D. P. *et al*. Prevalência de dor crônica no Brasil: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 257-267, 2021.

AMÉRICO, A. de F. Q.; MELO, I. T. V. **Manual de Cuidados Paliativos ANCP**. 2. ed. aum. [S. l.: s. n.], 2012. 590 p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS EMPRESAS DO SETOR DE FITOTERÁPICOS, SUPLEMENTO ALIMENTAR E DE PROMOÇÃO DA SAÚDE - ABIFISA. **Introdução** 2007. Disponível em: https://abifisa.org.br/. Acesso em: 11 jun. 2024.

ATHNAIEL, O. *et al*. The Role of Sex Hormones in Pain-Related Conditions. **Int. J. Mol. Sci**, v. 24, n. 3, 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/1866. Acesso em: 1 jun. 2024.

BARRETO, R. SS *et al*. Evidence for the involvement of TNF-α and IL-1β in the antinociceptive and anti-inflammatory activity of *Stachys lavandulifolia* Vahl. (Lamiaceae) essential oil and (-)-α-bisabolol, its main compound, in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 191, n. 15, p. 9-18, 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116303804?via%3Dihub. Acesso em: 4 jan. 2025.

BIMPONG, K. *et al*. The Gender Pain Gap: gender inequalities in pain across 19 European countries. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 50, n. 2, p. 287-294, 2021.

BOSCATO, N.; TORINO, G. G. A Dor do Ponto de Vista Clínico. **Dissertatio,** v. 13, p. 16-32, 2023. Disponível em: https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/dissertatio/article/view/24896. Acesso em: 18 abr. 2024.

BRAGA, C. de M. **Histórico da utilização de plantas medicinais**. 2011. 24 p. Trabalho de conclusão de curso (Licenciado em biologia) - Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011.

BRITO, R. G. *et al*. Citronellol, a monoterpene alcohol, reduces nociceptive and inflammatory activities in rodents. **Journal of Natural Medicines**, v. 66, p. 637–644, 2012.

BRITO, R. G. **Atividade Antinociceptiva e Anti-Inflamatória do Citronelol em Roedores**. 2013. 110 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE, 2013.

BUSHNELL, M. C.; CEKO, M.; LOW, L. A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. **Nature reviews neuroscience**, v. 14, p. 502–511, 2013. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrn3516. Acesso em: 4 jun. 2024.

CAO, B. *et al*. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 155, p. 1-48, 2024.

COHEN, S. P.; VASE, L.; HOOTEN, W. M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. **The Lancet**, v. 397, p. 2082–2097, 2021.

CUNHA, B. A. S. B. *et al*. Análise das vantagens e desvantagens do uso de medicações naturais. **Revista Educação em Saúde**, v. 8, p. 298-303, 2020.

DALLAZEN, J. L. *et al*. Arabinan-rich pectic polysaccharide fraction from *Malpighia emarginata* fruits alleviates inflammatory pain in mice. **Food Research International**, v. 176, 2024.

DALMARCO, E. M.; FRÖDE, T. S. Methotrexate Inhibits Integrin Adhesion Molecules in the Mouse Model of Pleurisy Induced by Carrageenan. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 50, p. 777-784, 2007.

DAMASCENO, B. C. **Influência da suplementação de acerola (*Malpighia emarginata*) sobre a remodelação cardíaca em ratos submetidos a infarto do miocárdio**. 2021. 54 p. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia da Clínica Médica) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, 2021.

DUBIN, A. E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. **J Clin Invest**, v. 120, n. 11, p. 3760–3772, 2010.

EL-SHORMILISY, N.; STRONG, J.; MEREDITH, P. J. Associations between gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: a systematic review. **PainResearchand Management**, v. 20, n. 1, p. 48–55, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325891/. Acesso em: 23 abr. 2024.

FALCÃO, R. E.A. *et al*. Evaluation of the orofacial antinociceptive profile of the ethyl acetate fraction and its major constituent, rosmarinic acid, from the leaves of *Hyptis pectinata* on rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 2, p. 1-6, 2016.

FAYAZ, A. *et al*. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. **BMJ Open**, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932255/. Acesso em: 23 abr. 2024.

FINNERUP, N. B. *et al*. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599–1606, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949003/. Acesso em: 3 maio 2024.

FRÖDE, T. S. **Mediadores e mecanismos envolvidos na pleurisia induzida pela carragenina em camundongos**. 2000. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Florianópolis, 2000

GBD 2021. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. **Lancet**, v. 5, n. 6, 2021.

GÓMEZ, M.; HERNÁNDEZ, M.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabinoid signaling system. **Cell Adh Migr**, v. 2, n. 4, p. 246–248, 2008.

GRILO, R. M.; CALVINO, B. Central pain control. **Joint BoneSpine**, v. 73, p. 10–16, 2004.

GUEDES, T. J. F. L. **Caracterização bioativa e atividade antioxidante de frutos e subprodutos de acerola verde: influência de matrizes encapsulantes e dos parâmetros de processo**. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos.) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.

GUEDES, T. J. F. L. **Otimização da extração e avaliação da atividade antioxidante, antimicrobiana e citotóxica das diferentes partes de *Malpighia emarginata* DC. (acerola)**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2024.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Elsevier Editora Ltda., 2011.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, n. 1, p. 103-114, 1987.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Agro.

Acerola | Brasil. 2017. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/acerola/br. Acesso em: 30 ago 2024.

JANTAN, I. *et al*. The Evolving Role of Natural Products from the Tropical Rainforests as a Replenishable Source of New Drug Leads. **Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine**, 2015.

KREMER, M. *et al*. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain?. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 236-270, 2020.

KUMARI, C. B. N. Anti-oxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of aqueous extract from acerola and amla. **Bioinformation**, v. 20, n. 7, p. 765–770, 2024.

LA FUENTE, C.I.A; ZABALAGA, R.F.; TADINI, C.C. Combined effects of ultrasound and pulsed-vacuum on air-drying to obtain unripe banana flour. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 44, p. 123-130, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S146685641630515X. Acesso em: 30 ago. 2024.

LEAL, R. S.; ALENCAR, G. A. B. C. Uso Indevido e Dependência de Opioides: da Prevenção ao Tratamento. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 2, n. 1, p. 29-44, 2020.

MAIO, G. D. *et al*. Mechanisms of Transmission and Processing of Pain: A Narrative Review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 4, 2023.

MACFARLANE, G. J *et al*. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. **Br J Pain**, v. 9, n. 4, p. 203–212, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616980/. Acesso em: 23 abr. 2024.

MACHADO, S. T. S. *et al*. Depoimentos Sociais de Moradores da Comunidade Santo Antônio (Barbalha – Ceará) sobre o Uso de Plantas Medicinais no Tratamento da Dor. **Ethnoscientia**, v. 6, n. 1, p. 188-204, 2021.

MCENTIRE, D. M. Pain Transduction: A Pharmacologic Perspective. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 9, n. 8, p. 1069-1080, 2016.

MELO, L. F. M. de. **Extratos de *Coccoloba alnifolia* Casar e suas atividades biológicas**. 2018. 65 f. Dissertação (Mestrado em bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

MERSKEY, H.; ALBE FESSARD, D.G.; BONICA, J.J. Pain Terms: A List with Definitions and Notes on Usage. **Pain**, v. 6, p.249-252, 1979.

MESQUITA, P. C. *et al*. Untargeted metabolomic profile of recovered bioactive compounds by subcritical water extraction of acerola (*Malpighia emarginata* DC.) pomace. **Food Chemistry**, v. 397, p. 1-10, 2022.

MILLS, S. E. E.; NICOLSON, K. P.; SMITH, B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **British Journal of Anaesthesia**, v. 123, n. 2, p. 273–283, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676152/#bib26. Acesso em: 23 abr. 2024.

MIRANDA, A. B.; BAIENSE, A. S. R. Alterações hematológicas induzidas pelo uso de antiinflamatórios não esteroides. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 2675 – 3375, 2023.

NASCIMENTO, M. G.; KOSMINSKY, M.; CHI, M. Gender role in pain perception and expression: an integrative review. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 58-62, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/cdJZ94XKsVGZQd8n9JCDf7B/?format=html&lang=en. Acesso em: 1 jun. 2024.

NONATO, R. O. *et al*. Cyclodextrin inclusion complex of a multi-component natural product by hot-melt extrusion. **Drug Deliv. and Transl. Res**, v. 13, p. 1140–1152, 2023. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-022-01280-w. Acesso em: 4 jan. 2025

OLĘDZKI, R.; HARASYM, J. Acerola (*Malpighia emarginata*) Anti-Inflammatory Activity—A Review. **Int. J. Mol. Sci**, v. 25, n. 4, p. 1-17, 2024.

OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3779-3787, 2010.

PAIVA, E. S. *et al*. Manejo da Dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 4, p. 292-296, 2006.

PEREIRA, L. F. A.; FIRMO, W. C. A.; COUTINHO, D. F. A importância do reaproveitamento de resíduos da indústria alimentícia: o caso do processamento de frutas. **Society and Development**, v. 11, n. 12, 2022.

PEREIRA, T. D. *et al*. A automedicação e uso indiscriminado de analgésicos: a importância da atenção farmacêutica. **Revista Científica Interdisciplinar**, v. 6, n. 3, p. 15-29, 2021.

PINTO, F. R. A. **Os Mecanismos Fisiopatológicos de Modulação da Dor Crônica**. 47 p. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2019.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. *et al*. Antinociceptive effects of citronellal in formalin-, capsaicin-, and glutamate-induced orofacial nociception in rodents and its action on nerve excitability. **J Orofac Pain**, v. 24, n. 3, p. 305-312, 2010.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. *et al*. Citral reduces nociceptive and inflammatory response in rodents. **Rev. bras. farmacogn**., v. 21, n. 3, p. 497-502, 2011.

RAFFAELI, W.; ARNAUDO, E. Pain as a disease: an overview. **J Pain Res**, p. 2003-2008, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860855/. Acesso em: 30 ago. 2024.

RIDDER, D. D.; ADHIA, D.; VANNESTE, S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 130, p. 125-146, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763421003560#bib0235. Acesso em: 4 jun. 2024.

RIDDER, D. D.; VANNESTE, S. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 19, n. 1, p. 47-59, 2016.

RITZINGER, R.; RITZINGER, C. H. S. P. Acerola. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, MG, v. 32, ed. 264, p. 17-25, set./out 2011.

SALLUM, A. M. C.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 1, p. 150-154, 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ape/a/9XWXKgJMWrj7KRdDDxLpZtt/?lang=pt. Acesso em: 3 mai 2024.

SHIOTSUKI, H. *et al*. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 189, n. 2, p. 180-185, 2010.

SILVA-CORREA, C. R. *et al*. Potential Activity of Medicinal Plants as Pain Modulators: A Review. **Pharmacognosy Journal**, v. 13, n. 1, p. 248-263, 2021.

SILVA, I. S. N.; CASTILLO, D. B. Uso de Terapia Medicamentosa como Coadjuvante na Estabilização da Dor em Paciente com Disfunção Temporomandibular. **International Journal of Science Dentistry**, v. 2, n. 61, p. 59-68, 2023.

SILVA, G. D. F. *et al*. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato de *Malpighia emarginata* frente à *Escherichia coli* e *Sthaphylococcus aureus in vitro***. Society and Development**, v. 11, n. 3, p. 1-10, 2022.

SILVA, L. M. R. *et al*. Graviola Fruit Bar Added Acerola By-Product Extract Protects Against Inflammation and Nociception in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). **Journal of Medicinal Food**, p. 1-8, 2019.

SILVA, P.B.; DUARTE, C.R.; BARROZO, M.A.S. A novel system for drying of agro-industrial acerola (*Malpighia emarginata* D. C.) waste for use as bioactive compound source. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 52, p. 350-357, 2019.

SILVA, R. R. *et al.* Resíduos de frutas e vegetais: uma revisão sobre o potencial de extração de pigmentos e aplicação em produtos da indústria de alimentos. In: BRAGA, D. L. S. (org.). **Estudos em Ciências Agrárias no Brasil: Produções Multidisciplinares no Século XXI**. Florianópolis, SC: Instituto Scientia, 2023. cap. 25, p. 314-327.

SMITH, E. S. J. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. **J Neurol**, v. 265, n. 2, p. 231–238, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808094/. Acesso em: 2 jun. 2024.

SMITH, E. S. J.; LEWIN, G. R. Nociceptors: a phylogenetic view. **J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physio**, v. 195, n. 12, p. 1089–1106, 2009.

SMITH, H. S.; HARRIS, R.; CLAUW, D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. **Pain physician**, v. 14, n. 2, p. E217-45, 2011.

SNEDDON, L. U. Comparative Physiology of Nociception and Pain**. Physiology (Bethesda)**, v. 33, n. 1, p. 63-73, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212893/. Acesso em: 3 maio 2024.

SOUZA, N. C. *et al*. Anti-inflammatory and antixidant properties of blend formulated with compounds of *Malpighia emarginata* D.C (acerola) and *Camellia sinensis* L. (green tea) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 128, p. 1-9, 2020.

SOUZA, R. A.; NASCIMENTO, L. Á.; COLUSSI, R. Bioactive compounds from acerola pomace: A review. **Food Chemistry**, v. 404, p. 1-6, 2023.

STANLEY, J. L *et al*. The mouse beam walking assay offers improved sensitivity over the mouse rotarod in determining motor coordination deficits induced by benzodiazepines. **J Psychopharmacol**, v. 19, n. 3, p. 221-227, 2005.

STOMPÓR, M. *et al*. Prevalence of Chronic Pain, Particularly with Neuropathic Component, and Its Effect on Overall Functioning of Elderly Patients**. Med Sci Monit**, v. 25, p. 2695–2701, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6475124/. Acesso em: 1 jun. 2024.

Subcomitê de Taxonomia da IASP. Termos dolorosos: uma lista com definições e notas sobre o uso. Recomendado pelo Subcomitê de Taxonomia da IASP. **Dor**, p.52-249, 1979.

SUFKA, K.J. *et al*. Scoring the mouse formalin test: validation study. **Eur J Pain**, v. 2, n. 4, p. 351-358, 1998.

SVENSSON, C. I.; ZATTONI, M.; SERHAN, C. N. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. **J ExpMed**, v. 204, n. 2, p. 245–252, 2007.

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118737/. Acesso em: 3 mai 2024.

TEIXEIRA, M. J.; FORNI, J. E. N. Fisiopatologia da dor. *In:* Liggieri, A. Cet al, (ed.); Kobayashi, R. *et al*, (coords.). **Tratado de dor musculoesquelética**. SÃO PAULO: Alef, 2019. cap. 2, p.25-36.

TODD, A. *et al*. The European epidemic: Pain prevalence and socioeconomic inequalities in pain across 19 European countries. **European Journal of Pain**, v. 23, n. 8, p. 1425-1436, 2019. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1409. Acesso em: 1 jun. 2024.

URBAN, M. O.; GEBHART, G. F. Supraspinal contributions to hyperalgesia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 14, p. 7687–7692,1999.

VARRASSI, G. *et al*. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n. 5, p. 1231–1245, 2010.

VERDAM, M. C. S. *et al*. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Activities of *Byrsonima duckeana* W. R. Anderson (Malpighiaceae). **The Scientific World Journa**l, v. 2017, n. 1, p. 1-8, 2017.

VIANA, R. G. **Perfil dos Usuários de Corticoides de uma Farmácia Comunitária do Município de Fortaleza-Ce**. 2020. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO, Fortaleza-CE, 2020.

VITOR, A. O. *et al*. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. **RECIIS**, v. 2, n. 1, p. 87-96, 2008. Disponível em: https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/830. Acesso em: 3 maio 2024.

ANEXO

UNIVERSIDADE DE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **"Avaliação do perfil fitoquímico e atividades antioxidantes, citotóxicas e antinociceptivas de extratos de folha, caule e resíduos de acerola (Malphigia emarginata DC) e o desenvolvimento de microcápsulas bioativas"**, registrada no sistema CEUA com o **nº 4233300620**, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Waldecy de lucca Junior** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, em reunião de 28/09/2020.

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorizacão	Início: 11/2020 e Término: 10/2022
Espécie/linhagem/raca	Camundongos heterogênicos/Swiss
Nº de animais	320
Peso/Idade	25 a 35 g/2 a 3 meses
Sexo	Machos
Origem	Biotério da Universidade Federal de Sergipe.

Prof. Dr. JOSEMAR SENA BATISTA
Coordenador do CEPA/UFS

Cidade Universitária "Prof. Aloísio de Campos"
Jardim Rosa Elze – São Cristóvão – SE
49100-000
Fones: 3212 6661/6606