



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANA CAROLINA DE FIGUEIREDO COSTA

**EFEITO ANTINOCICEPTIVO E ANTI-INFLAMATÓRIO DA QUERCETINA
NA ARTRITE REUMATOIDE INDUZIDA POR MBSA NA ATM DE RATOS**

FORTALEZA

2020

ANA CAROLINA DE FIGUEIREDO COSTA

**EFEITO ANTINOCICEPTIVO E ANTI-INFLAMATÓRIO DA QUERCETINA
NA ARTRITE REUMATOIDE INDUZIDA POR MBSA NA ATM DE RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Odontológica

Área temática: Morfologia/ Histologia Oral

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Delane Viana
Gondim

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C87e Costa, Ana Carolina de Figueiredo.
Efeito antinociceptivo e anti-inflamatório da quercetina na artrite reumatoide induzida por mBSA na ATM de ratos. / Ana Carolina de Figueiredo Costa. – 2020.
77 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Delane Viana Gondim.
1. Artrite Reumatoide. 2. Articulação Temporomandibular. 3. Quercetina. I. Título.

CDD 617.6

ANA CAROLINA DE FIGUEIREDO COSTA

**EFEITO ANTINOCICEPTIVO E ANTI-INFLAMATÓRIO DA QUERCETINA
NA ARTRITE REUMATOIDE INDUZIDA POR MBSA NA ATM DE RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Delane Viana Gondim (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Mariana Lima Vale
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Mario Roberto Pontes Lisboa
Centro Universitário Christus (Unichristus)

A Deus.

Aos meus pais, Carla Ivana e Osório.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, fonte de amor incondicional e a quem confio minha vida. Obrigada por ser tão generoso comigo, abençoando sempre os meus caminhos.

À minha mãe e eterno amor, **Carla Ivana** (*in memoriam*), por ter sido tão presente em minha educação e em minha vida. Sou grata por cada ensinamento, palavra de incentivo, sorriso de admiração, momento de felicidade e gesto de carinho. Sei que a senhora está no céu comemorando a concretização do nosso sonho de conclusão do Mestrado.

Ao meu pai e porto seguro, **Francisco Osório**, por todo o cuidado, dedicação, amor e constante apoio aos meus estudos. A caminhada se torna mais leve com o senhor ao meu lado. És um exemplo de ser humano e de profissional de saúde, no qual deposito imensa admiração.

Aos meus avós, **Chico, Norma e Elizete**, por sempre torcerem para minha felicidade e conquistas. Agradeço-lhes também pelo apoio nos momentos difíceis.

Ao meu namorado, **Arthur Torquato** pelo companheirismo e por se fazer presente com apoio e incentivo.

À minha querida orientadora, professora **Delane Gondim**, que me recebeu de braços abertos no Mestrado. Sem dúvidas, a senhora é uma das principais responsáveis pelo meu amadurecimento científico e pessoal nesses dois anos. Obrigada pelos ensinamentos, empenho, confiança e por despertar em mim o amor pela pesquisa na área de Morfologia/Histologia Oral. Agradeço também pela amizade, companheirismo, afeto e paciência. Espero retribuir isso, com dedicação e esforço, como sua orientanda no Doutorado.

Aos colegas e amigos da pós-graduação, **Joana Alves, Bárbara Carneiro, Lorena Vieira, Jonas Gusmão, Bruno Sousa, Diego Thiers, Gisele Barreto, Alex Castro, Bruno Freitas, Anamaria Falcão, Helson Freitas, Mariana Guimarães e Nayara Oliveira**, com os quais pude compartilhar momentos de felicidade, aprendizado, crescimento e frustrações. Agradeço em especial à **Luane Macedo** pelo acolhimento e por ser minha principal fonte de apoio nos experimentos, procedimentos e análises laboratoriais.

Ao **Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (LAFICA)**, em destaque aos professores **Roberto César e Mariana Vale**, pela contribuição científica e

experimental ao meu projeto de pesquisa. Agradeço também os ensinamentos e a disponibilidade dos colegas de laboratório ali presentes.

Ao **Laboratório de Patologia Oral**, em especial à professora **Ana Paula Negreiros**, por possibilitar a execução das análises de imunoistoquímica. Profissional na qual deposito profunda admiração, carinho e gratidão desde a graduação.

Ao **Núcleo de Estudo e Processamento de Imagens (NEMPI)** e aos técnicos **Júnior** e **Flávia** pelo suporte no processamento histológico. Agradeço também à professora **Karuza Alves** pelas análises histopatológicas.

Ao **Biotério Setorial do Porangabussu**, pela infraestrutura oferecida e pelo cuidado com os animais. Destaco os veterinários **Gabriela** e **Wesley** e os técnicos **Augusto** e **Adauto**.

Ao **Núcleo de Estudo e Pesquisa em Dor, Inflamação e Osteoimunologia**, pelo engrandecimento científico durante as reuniões.

À **banca examinadora** do exame de defesa de Dissertação, pelas considerações que certamente contribuirão para o engrandecimento do trabalho realizado.

Ao corpo docente e aos servidores técnico-administrativos do **Programa de Pós-graduação em Odontologia** da Universidade Federal do Ceará, pela constante busca da excelência em nossa instituição.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pelo auxílio financeiro para execução do projeto de pesquisa.

À **Universidade Federal do Ceará**, instituição na qual tenho grande estima e orgulho. Obrigada por possibilitar a obtenção de mais um título acadêmico.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma sinovite poliarticular, crônica, autoimune e sistêmica, em que a articulação temporomandibular (ATM) é comumente envolvida. A quercetina (QT) tem sido utilizada como tratamento alternativo ou coadjuvante em doenças inflamatórias crônicas. O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito antinociceptivo e anti-inflamatório da QT na AR induzida por albumina de soro bovino metilado (mBSA) na ATM de ratos. Trinta ratos Wistar machos (7-8 semanas de idade) foram utilizados nesse estudo e divididos randomicamente nos grupos controle, AR, QT, MX e QT+MX. Inicialmente, os animais foram sensibilizados com injeções subcutâneas no dorso com emulsão contendo mBSA e adjuvante completo/incompleto de Freund. Para a indução da AR, foram realizados três desafios intra-articulares na ATM com solução contendo mBSA (1 injeção/semana). O tratamento com QT (25 mg/kg; via oral) e/ou MX (0,75 mg; via oral) ocorreu diariamente a partir da 24^a hora após o primeiro desafio intra-articular na ATM. Avaliou-se hiperalgesia mecânica da ATM, contagem total de leucócitos no líquido sinovial e no sangue, histopatologia da ATM, imunoposição de TNF- α e IL-10 na membrana sinovial e parâmetros de toxicidade renal e hepática. Houve redução significativa do limiar nociceptivo após a indução da AR na ATM. O grupo AR apresentou intenso infiltrado inflamatório na membrana sinovial e dano articular. O tratamento com QT e/ou MX aumentou significativamente o limiar nociceptivo dos animais artríticos e reduziu parâmetros inflamatórios na ATM. No entanto, observou-se uma melhor resposta na administração das duas drogas. AR esteve associada à intensa imunoposição de TNF- α na membrana sinovial, ao passo que QT e/ou MX a inibiu. Os animais artríticos não tratados apresentaram aumento de IL-10. QT isolada não interferiu na imunoposição dessa citocina anti-inflamatória e o uso de MX a suprimiu. O grupo AR apresentou aumento total de leucócitos no líquido sinovial e no sangue. Os grupos tratados apresentaram redução dessa migração celular. Alterações renais não foram observadas. Entretanto, alterações hepáticas significativas foram associadas aos grupos AR e MX e a administração de QT as reduziu. Desse modo, concluímos que a QT apresenta efeitos antinociceptivo e anti-inflamatório nesse modelo experimental, podendo ser uma droga coadjuvante ao MX no tratamento da AR.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Articulação Temporomandibular; Quercetina.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a polyarticular, chronic, autoimmune and systemic synovitis, in which the temporomandibular joint (TMJ) is commonly involved. Quercetin (QT) has been used as an alternative or adjunctive treatment in chronic inflammatory diseases. The objective of this work was to evaluate the antinociceptive and anti-inflammatory effect of QT on RA induced by methylated bovine serum albumin (mBSA) in the ATM of rats. Thirty male Wistar rats (7-8 weeks old) were used and randomly divided into the control, AR, QT, MX and QT + MX groups. Initially, the animals were sensitized with subcutaneous injections on the back with an emulsion containing mBSA and Freund's complete/incomplete adjuvant. For the induction of RA, three intra-articular challenges at the ATM were performed with a solution containing mBSA (1 injection / week). Treatment with QT (25 mg/kg; orally) and/or MX (0.75 mg; orally) occurred daily from the 24th hour after the first TMJ intra-articular challenge. Mechanical TMJ hyperalgesia, total leukocyte count in synovial fluid and blood, histopathology of TMJ, immunoexpression of TNF- α and IL-10 in the synovial membrane and parameters of renal and liver toxicity were evaluated. There was a significant reduction in the nociceptive threshold after RA induction in the TMJ. The AR group had an intense inflammatory infiltrate in the synovial membrane and joint damage. Treatment with QT and/or MX significantly increased the nociceptive threshold of arthritic animals and reduced inflammatory parameters in the TMJ. However, a better response was observed in the administration of both drugs. RA was associated with intense immunoexpression of TNF- α in the synovial membrane, while QT and/or MX inhibited it. Untreated arthritic animals showed an increase in IL-10. Isolated QT did not interfere with the immunoexpression of this anti-inflammatory cytokine and the use of MX suppressed it. The AR group showed a total increase in leukocytes in synovial fluid and blood. The treated groups showed a reduction in this cell migration. Renal changes were not observed. However, significant liver changes were associated with the AR and MX groups and QT administration reduced them. Thus, we conclude that QT has antinociceptive and anti-inflammatory effects in this experimental model, and may be an adjunct drug to MX in the treatment of RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Temporomandibular Joint; Quercetin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Artrite reumatoide (AR)	11
1.2	Etiopatogênese da AR	12
1.3	Envolvimento da articulação temporomandibular (ATM) na AR	13
1.4	Modelo experimental de AR induzida por mBSA na ATM	13
1.5	Tratamento da AR	14
1.6	Metotrexato (MX)	14
1.7	Quercetina (QT)	15
2	PROPOSIÇÃO	16
2.1	Objetivo geral	16
2.1	Objetivos específicos	16
3	DESENVOLVIMENTO	17
3.1	Capítulo	17
4	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXO 1	62
	ANEXO 2	63