



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**LABORATÓRIO EXPERIMENTAL DE ESTUDO**  
**DA DOR**



**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO EXTRATO DE *Scoparia dulcis* L., POR VIA  
TÓPICA EM MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEOARTRITE EM RATO**

São Luís - MA  
Dezembro/2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**LABORATÓRIO EXPERIMENTAL DE ESTUDO**  
**DA DOR**



**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO EXTRATO DE *Scoparia dulcis* L., POR VIA  
TÓPICA EM MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEOARTRITE EM RATO**

Trabalho apresentado pelo acadêmico  
Dhynael França, à Banca Examinadora  
da Universidade Federal do Maranhão,  
para a conclusão do Curso de Medicina.

Dhynael Állan Mota França

Aluno

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Elizabeth Teixeira Nogueira Servín

Orientadora

São Luís - MA

Dezembro/2017

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos do extrato de *Scoparia dulcis* L., por via tópica, em modelo experimental de osteoartrite em joelhos de ratos.

**Materiais e Métodos:** Foram utilizados ratos adultos da espécie *Rattus norvegicus*, com cerca de 60 dias de vida. A pomada foi obtida a partir do extrato das folhas de *Scoparia dulcis*. A osteoartrite foi induzida por MIA (monoiodoacetato) após 30 dias de tratamento profilático com a pomada do extrato. Os animais foram divididos em três grupos profiláticos (SDTópico, CTL +, CTL-), avaliados nos dias 7, 14 e 21 após a indução com MIA. Os testes aplicados foram a deambulação forçada (Rota Rod)), a alodinia mecânica (Von Frei) e a avaliação edematogênica para estimar o edema de joelho.

**Resultados:** Os testes clínicos realizados (Von Frei, Rota Rod e Avaliação Edematogênica) não evidenciaram que o tratamento profilático realizado com o referido extrato tenha prevenido ou amenizado o processo inflamatório de osteoartrite no modelo animal. Constatou-se isso porque não houve alterações significativas nos grupos tratados com SDTópico (induzido e tratado) quando comparados ao grupo CTL + (induzido e não tratado). No 21º dia de experimento, os resultados em ambos os grupos mostraram-se bastante similares.

**Conclusão:** O tratamento com extrato de *Scoparia dulcis* L., por via tópica, não foi eficaz em reduzir a inflamação e a dor articular. Novos estudos são necessários para ampliar o conhecimento a respeito do efeito do extrato na inflamação.

**Palavras-chave:** Osteoartrite. *Scoparia dulcis* L. Ratos.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	4
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	5
<b>3.1 Animais</b> .....	5
<b>3.2 Obtenção da fração F4 de <i>Scoparia dulcis</i> L</b> .....	5
<b>3.3 Protocolo experimental</b> .....	6
<b>4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	7
<b>4.1 Modelo de Osteoartrite induzida por monoiodoacetato de sódio</b> .....	7
<b>4.2 Avaliação de Atividade Motora/Deambulação Forçada (<i>RotaRod Test</i>)</b> .....	7
<b>4.3 Quantificação de dor espontânea e avaliação da alodinia mecânica (<i>Von Frey Test</i>)</b> .....	7
<b>4.4 Avaliação edematogênica</b> .....	8
<b>5. RESULTADOS</b> .....	9
<b>5.1 Von Frei</b> .....	9
<b>5.2 Rota Rod</b> .....	10
<b>5.3 Avaliação Edematogênica</b> .....	11
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	12
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	14
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	15

## 1. INTRODUÇÃO

Osteoartrite ou osteoartrose (OA) é definido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) como um grupo heterogêneo de condições que induzem sinais e sintomas articulares dolorosos associados a defeitos na integridade da cartilagem articular em associação a alterações relacionadas ao tecido ósseo situado na margem articular (XIMENES, et al 2009). A degeneração da cartilagem articular constitui a alteração mais característica e importante da OA. O surgimento de fissuras verticais (fibrilação) da matriz, ulcerações e exposição do osso subcondral são os principais fenômenos ocorridos, acompanhados de hipertrofia óssea, com formação de osteófitos. Registros radiográficos incluem, além de osteofitose, estreitamento do espaço articular, esclerose, cistos subcondrais e anormalidades no contorno ósseo (PELLETIER, 2004). Em estágios clínicos da doença são observadas alterações na membrana sinovial, normalmente associadas a alterações inflamatórias (CAMANHO, 2001).

A OA é a doença mais frequente do sistema musculoesquelético e sua prevalência é crescente em virtude do aumento da expectativa de vida da população. Fatores de risco como gênero, idade, trauma, uso excessivo, genética e obesidade contribuem para iniciar o processo de lesão nos diferentes componentes da articulação. Já é bem estabelecido que a sinóvia, o osso e a cartilagem são os três principais tecidos atingidos pelos mecanismos patológicos da OA (REZENDE et al, 2013; FULLER, 2006). Acomete principalmente as articulações dos joelhos, quadris, mãos e coluna vertebral e as principais manifestações clínicas são dor e rigidez (FIGUEIREDO NETO; QUELUZ; FREIRE, 2011). A estrutura e a fisiologia da cartilagem articular do joelho, bem como, os aspectos inflamatórios do processo degenerativo tem sido alvo de estudos (REZENDE et al, 2013).

Entre os mediadores pró-inflamatórios destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6), que possuem um papel essencial no desenvolvimento da dor na inflamação, assim como em outros eventos inflamatórios (INOUE et al, 1999; APPLETON, 1997; ROLF-DETLET, 1995). A primeira citocina liberada após uma lesão tecidual é o TNF- $\alpha$  que desencadeia a liberação de IL-6 e IL-1 $\beta$ , as quais são responsáveis pela estimulação da síntese de prostaglandinas e liberação de aminas simpáticas (INOUE et al, 1999). Estas citocinas teriam efeito catabólico, levando a destruição da cartilagem articular pela indução da liberação de enzimas líticas zinco-dependentes, conhecidas como metaloproteases (colagenase, gelatinase, estromelisinase), além da diminuição

de produção de agentes inibitórios teciduais das metaloproteases e dos inibidores do plasminogênio (FITZGERALD; GRODZINSKY, 2006). A IL-1 e o TNF-  $\alpha$  inibem a síntese de componentes da matriz extracelular, sendo que a IL-1 inibiria a síntese de agreganos e suprimiria a síntese dos colágenos II e IX, que são constituintes próprios da cartilagem, e aumentaria a produção dos colágenos I e III, resultando numa reparação tecidual deficiente (SILVA, 2009).

Diversas substâncias são responsáveis pela ativação ou sensibilização dos nociceptores na resposta inflamatória após lesão tissular, dentre as quais: bradicinina, substância P, serotonina, histamina, íons hidrogênio e potássio, adenosina-trifosfato (ATP), prostaglandinas (PGE-2, PGI-2, PGE-1, PGF-2-alfa), leucotrieno B-4, interleucinas (IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TFN-alfa), fator de crescimento neural (NGF), noradrenalina, óxido nítrico e adenosina (INOUE et al, 1999; APPLETON, 1997; ROLF-DETLET, 1995). Essas substâncias estão relacionadas ao processo de dor e incapacitação articular, associadas à OA.

O processo de reabsorção óssea observado em pacientes com OA é mediado diretamente por osteoclastos. Entretanto, a degradação da matriz óssea é mediada pela secreção de proteases produzidas pelos osteoblastos. Esses dois processos estão intimamente relacionados e regulados, uma vez que os agentes que modificam a reabsorção do tecido ósseo frequentemente alteram a degradação do colágeno ósseo por mudanças na expressão das metaloproteinases de matriz (MMP) e seus inibidores (FITZGERALD; GRODZINSKY, 2006). As metaloproteinases de matriz formam uma família de endopeptidases dependentes de metais e atuam no remodelamento da matriz extracelular. As MMP-2 e MMP-9, também denominadas como gelatinase A e B, respectivamente, são secretadas pelos osteoblastos e têm a capacidade de degradar elastina, colágeno IV, V, VII, X e XI, assim como componentes menores da matriz extracelular (GUO; LUO; WU, 2005). Agentes que sabidamente aumentam a reabsorção óssea promovem maior síntese das MMP -2 e -9 pelos osteoblastos (COSTA et al, 2008).

Avanços no entendimento da fisiopatologia da OA permitiu com que houvesse aumento considerável nos alvos terapêuticos e algumas medicações têm sido associadas à diminuição da progressão das lesões cartilaginosas, com redução da remodelação óssea subcondral (KWAN; LAJEUNESSE; PELLETIER, 2010).

A espécie *Scoparia dulcis* L. (Scrophulariaceae) é conhecida como vassourinha, sendo distribuída em regiões tropicais e subtropicais como América do Sul e Ásia (MESÍA-VELA et al., 2007). Apresenta atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, anti-fúngica, hipoglicemiante, analgésico e proporciona a inibição da secreção de ácido gástrico (TSAI et

al., 2011), anti-câncer (HAN et al., 2014) Estudos também demonstraram que o extrato de *Scoparia dulcis* L. apresenta atividade hepatoprotetora quando administrado por via oral (TSAI, 2010).

As atividades anti-inflamatória, antioxidantes e analgésicas do extrato de *Scoparia dulcis* L. foram atribuídas a presença de flavonóides, compostos fenólicos e triterpenos (AHMED; KAMEL, 2014; ELAYARAJA; RAHAMAN, 2012), possuindo desta forma potencial para redução da dor.

A dificuldade de realização de estudos em humanos por razões técnicas ou éticas levou à necessidade do desenvolvimento de modelos experimentais de artrites que apresentem semelhança com a fisiopatologia da doença humana. Em modelos experimentais com animais podem-se traçar paralelos com as alterações químicas e histológicas observadas na doença, podem-se realizar manipulações experimentais para testar novos medicamentos ou procedimentos, com controle maior das variáveis envolvidas, como exclusão do placebo, homogeneidade do grupo entre outros (SILVA, 2009).

Levando-se em consideração os fatores que contribuem para dor nociceptiva, a resposta ineficaz ao tratamento com analgésicos usuais, assim como a tolerância e efeitos adversos observados pelo seu uso prolongado e o potencial antioxidante e anti-inflamatório de *Scoparia dulcis* L., sugere-se a utilização do extrato de *Scoparia dulcis* L. em modelo de dor modelo de osteoartrite de joelho para avaliação dos possíveis efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

➤ Avaliar os efeitos do extrato de *Scoparia dulcis L.*, por via tópica, em modelo experimental de osteoartrite em joelhos de ratos.

### **2.2 Específico**

➤ Avaliar o efeito do extrato de *Scoparia dulcis L.* sobre o grau de incapacitação articular, através dos seguintes parâmetros clínicos: deambulação forçada, alodinia mecânica e avaliação edematogênica.

### 3. METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Laboratório Experimental para Estudo da Dor (LEED), localizado no campus do Bacanga da Universidade Federal do Maranhão. O projeto foi submetido à análise pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Maranhão sob Registro do CEUA: 24/14 / NO do Protocolo: 23115.018030/2014-94).

#### 3.1 Animais

Foram utilizados ratos da espécie *Rattus norvegicus* (variedade albinus) da linhagem WISTAR, adultos com aproximadamente 60 dias de idade, machos e fêmeas, obtidos do Biotério Central da UFMA. Estes animais permaneceram no ratário do Laboratório Experimental para Estudo da Dor (LEED), localizado no campus do Bacanga da Universidade Federal do Maranhão, onde foram alimentados com ração padrão *ad libitum* e mantidos sob condições controladas de luz e a temperatura.

#### 3.2 Obtenção da fração F4 de *Scoparia dulcis* L

Após coletadas as folhas de *Scoparia dulcis* L. foram secas em estufa de circulação de ar a 38 °C e trituradas em moinho elétrico para obtenção do pó. A extração foi obtida por maceração com álcool etílico 70% durante 48 horas sob agitação constante, sendo este processo repetido três vezes. O macerado hidroalcoólico extraído foi filtrado e concentrado em rotaevaporador à pressão reduzida sob temperatura de 46°C ( $\pm$  2°C). O extrato concentrado final obtido foi denominado de extrato hidroalcoólico das folhas de *Scoparia dulcis* L. (EHSD) (SIMÕES et al., 2000).

Incorporação do extrato de *Scoparia dulcis* L em uma formulação tópica.

Cosmowax.....	12%
Lanolina etoxilada.....	2%
Álcool de lanolina acetilado.....	1,5%
Vaselina líquida.....	3%
Propilenoglicol.....	5%
Nipazol.....	0,15%
Extrato vegetal.....	10%
Sorbitol.....	7%
Nipagin.....	0,2%

Água destilada qsp..... 1g

Cosmowax, Lanolina etoxilada, Álcool de lanolina acetilado, Nipazol, Vaselina líquida e Propilenoglicol foram pesados juntos constituindo a fase oleosa. Do mesmo modo Sorbitol, Nipagin e água destilada foram pesados juntamente, formando a fase aquosa. As fases foram aquecidas separadamente em bicos de Bunsen de forma simultânea, levando o aquecimento até 70°C. A fase aquosa foi vertida na fase oleosa iniciando a incorporação do creme, para adequada homogeneização e viscosidade da formulação. Com o creme base pronto foram pesados 0,9 g desta formulação e adicionado 0,1 g do extrato de *Scoparia dulcis*L previamente dissolvido em propilenoglicol.

### **3.3 Protocolo experimental**

Os animais foram divididos em 3 grupos experimentais (CTL+, CTL- e SDTopico), composto por 5 animais cada um. O grupo “CTL –”, denominado grupo controle negativo, não sofreu nenhum tipo de intervenção. Os grupos “SDTopico” e “CTL +”, denominados grupos profiláticos, foram tratados diariamente por 30 dias com a formulação com extrato vegetal de *Scoparia dulcis L* administrada topicamente, e NaCl 0,9% (0,1mL/Kg) via oral respectivamente, previamente a indução da MIA no joelho direito, sendo esta realizada no 30º dia após o início do tratamento profilático. Os grupos foram avaliados clinicamente no 7º; 14º e no 21º dia após a indução por MIA sendo sacrificados após a última avaliação.

## **4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

### **4.1 Modelo de Osteoartrite induzida por monoiodoacetato de sódio**

Os animais foram anestesiados através de inalação de isoflurano 1%. Após certificação do plano anestésico, foi realizada a tricotomia do joelho direito, e assepsia local com solução tópica de polividona Iodo 10%. A lesão articular foi induzida por uma única injeção intra-articular de 2 mg de monoiodoacetato de sódio (MIA) neste joelho, diluídos em um volume máximo de 25 µL de solução. Com a perna flexionada, na altura do joelho, em um ângulo de aproximadamente 90°, a solução de MIA foi injetada através do ligamento patelar, no espaço intra-articular entre tibia e fêmur. (modificado de FERNIHOUGH, J. et al, 2004; SILVA, ANDERSEN, TUFIK, 2008).

A indução de osteoartrite com 2 mg de MIA é capaz de produzir hiperalgesia e alodinia, sem efeitos sistêmicos relevantes sobre a saúde geral dos animais. O MIA causa lesão articular através da inibição da glicólise na cartilagem vascular o que resulta na morte de condrócitos. (FERNIHOUGH, J. et al, 2004; SILVA, ANDERSEN, TUFIK, 2008).

### **4.2 Avaliação de Atividade Motora/Deambulação Forçada (*RotaRod Test*)**

Os animais foram colocados em um Rota Rod (modelo IITC Life Science, Califórnia, Estados Unidos) na velocidade de 16 rpm por um período de tempo de 300 segundos. A utilização do membro afetado foi avaliada pela deambulação forçada. O uso da pata foi graduado em uma escala numérica que varia de 5 a 1, em que: 5= uso normal do membro; 4= claudicação leve; 3= claudicação grave; 2= intermitente desuso da pata afetada; 1= completo desuso da pata afetada (MONVILLE; TORRES; DUNNETT, 2006).

### **4.3 Quantificação de dor espontânea e avaliação da alodinia mecânica (*Von Frey Test*)**

Para avaliação da alodinia mecânica foi utilizado filamento de Von Frey. Os animais foram colocados em caixas individuais de acrílico transparente sobre plataforma elevadas para permitir acesso à parte inferior dos seus corpos, sendo que estas plataformas possuem orifícios de tamanhos adequados apenas para o acesso do filamento de Von Frey. Ao tocar o filamento na parte medial da superfície plantar das patas posteriores do animal, força-se o filamento sobre a pata somente até que ela se encurve, retirando esse contato em seguida. A resposta da frequência de retirada da pata ao estímulo com filamento foi medida em 10 aplicações com duração de 1 segundo cada, realizado sempre pelo mesmo avaliador, fazendo-se após isso a média dessas medidas obtidas. A frequência de retirada foi determinada antes da indução da resposta inflamatória (resposta basal) para obter dados referentes à resposta

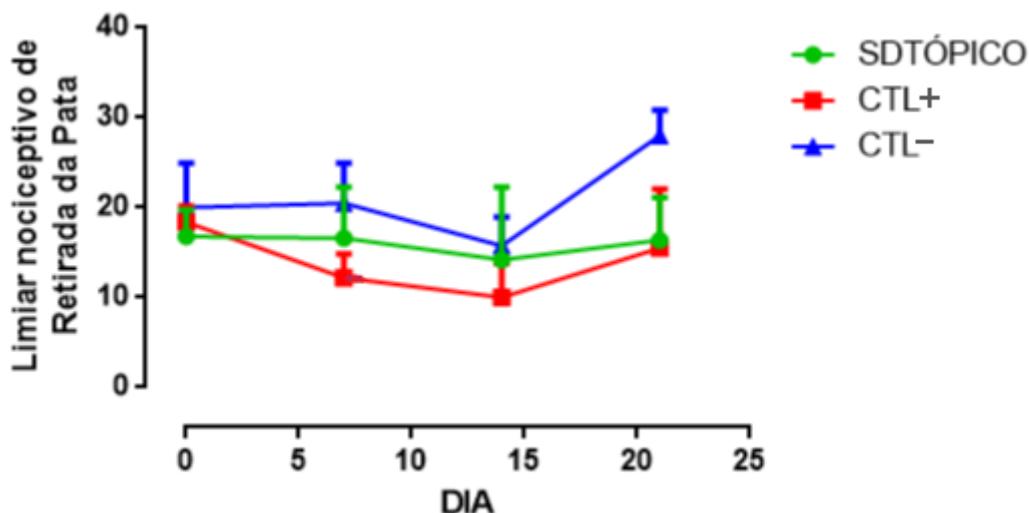
normal dos animais e após a injeção de MIA (resposta inflamatória), sendo observada no decorrer de todos os dias de experimento (SILVA, 2009).

#### **4.4 Avaliação edematogênica**

Para a avaliação do efeito anti-edematogênico foi utilizado um paquímetro a fim de quantificar o diâmetro articular (milímetros) do joelho, utilizando como resultado a média da diferença entre o joelho injetado com MIA e o joelho contralateral (SILVA, 2009).

## 5. RESULTADOS

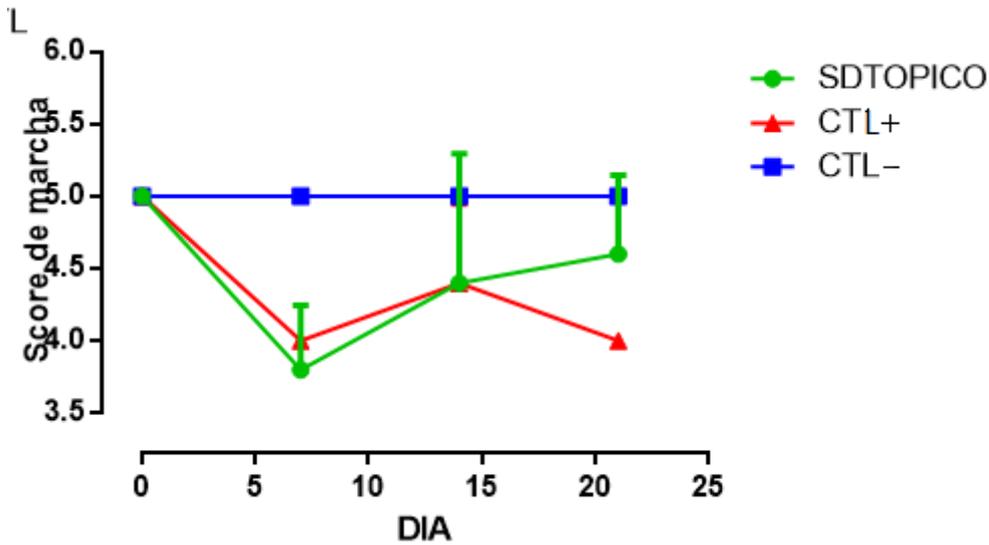
### 5.1 Von Frei



Com base nos dados obtidos no teste de Von Frei para a atividade analgésica, não fica sugerido um potencial efeito na prevenção da dor de origem inflamatória, pois não foi detectado diferença estatisticamente significativa entre os grupos CLT + e o tratado com SDTópico.

Somente o grupo CTL-, que não foi induzido, manteve ao longo de todo o experimento um elevado limiar de dor no referido teste. E embora o grupo SDTópico tenha evoluído com maior limiar deloroso ao longo do 7º e 14º dia de experimento, no 21º dia apresentou limiar muito próximo ao do grupo CTL +.

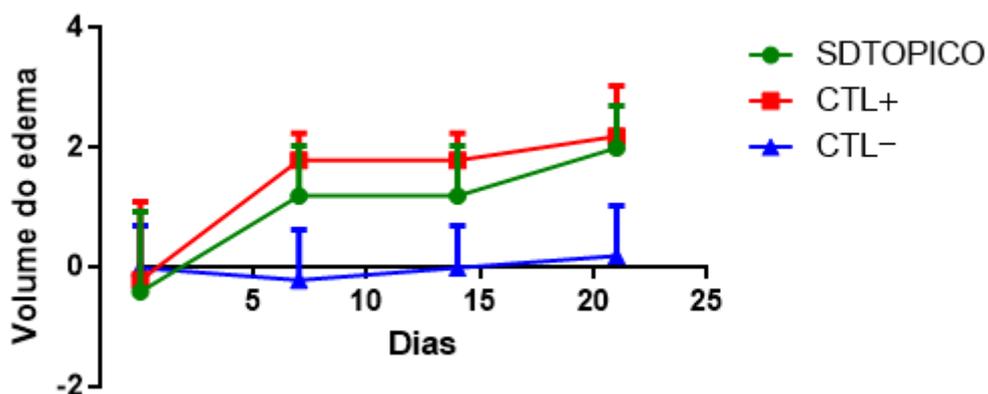
## 5.2 Rota Rod



Nos parâmetros observados no teste Rota Rod, não foram constatadas alterações significantes nos grupos tratados com SDtopico quando comparados ao grupo CTL +, demonstrando que a droga não modificou o comportamento do animal. Isso sugere que a substância usada não preveniu ou amenizou dor no membro induzido.

Somente o grupo CTL-, que não foi induzido, manteve ao longo de todo o experimento uma deambulação normal. Ao longo do 7º e 14º dia, os grupos SDTópico e CTL + mantiveram padrões de deambulação praticamente idênticos, e mesmo a diferenciação observada do 21º dia (diferença de 0.5 pontos no teste) não é expressiva.

### 5.3 Avaliação Edematogênica



Neste teste o tratamento tópico com o extrato não inibiu o edema induzido por MIA nas doses utilizadas.

Somente o grupo CTL-, que não foi induzido, manteve ao longo de todo o experimento a ausência de edema nos membros posteriores. No 7º e 14º dia, o edema observado no grupo SDTópico foi levemente menor que o observado no CTL +, mas no 21º dia o grau de edema em ambos os grupos passa a ser praticamente o mesmo.

## 6. DISCUSSÃO

A espécie *Scoparia dulcis*, em virtude da presença de flavonoides em sua composição bioquímica, tem evidenciado, em diversas observações e estudos, atividades anti-inflamatória, antioxidante, e analgésica (HAN et al., 2014). A realização de estudos em que tecidos acometidos por patologias inflamatórias são expostos à ação profilática ou terapêutica de seu princípio ativo tem, portanto, grande potencial de descobrir novas aplicações terapêuticas para o mesmo.

Sendo assim, realizou-se um estudo profilático em que o extrato da referida planta foi administrado por via tópica em joelhos de ratos, nos quais foi posteriormente induzida a osteoartrite, com vista a testar o efeito profilático da substância sobre o referido processo inflamatório.

Este trabalho demonstrou, por meio de parâmetros clínicos, que a administração intra-articular de MIA, técnica descrita por FERNIHOUGH, J. et al, 2004 , é capaz de provocar osteoartrite e dor no modelo animal proposto. Portanto, a avaliação da marcha se mostrou um parâmetro viável para avaliar o comportamento dos animais induzidos.

Esses mesmos parâmetros clínicos, porém, não demonstraram que o tratamento profilático realizado com a substância em questão tenha prevenido ou amenizado o processo de osteoartrite no modelo animal, uma vez que não houve alterações significantes nos grupos tratados com SDtopico (induzido e tratado) quando comparados ao grupo CTL + (induzido e não tratado). Ao final do 21º dia de análise, foram constatados comportamentos semelhantes entre ambos os grupos, diante dos três testes clínicos aplicados, conforme já explicitado nos resultados. Mesmo no teste de Rota Rod, onde a diferença entre os grupos SDtopico e CTL + foi, conforme observado no gráfico, um pouco maior, ainda assim permanece sendo uma diferença pouco significativa do ponto de vista estatístico.

Diante disso, faz-se necessário levantar explicações que justifiquem a ausência de resultados positivos nos testes aplicados. A primeira delas é a via de administração empregada no presente estudo. O fato de o medicamento ter sido de aplicação tópica, na forma de pomada, certamente comprometeu a chegada do princípio ativo até o líquido e membrana sinoviais, bem como à cartilagem articular, em concentrações altas o suficiente para produzir algum efeito anti-inflamatório, durante um tempo suficiente para que pudesse agir sobre o tecido afetado. Afinal, a formulação precisa penetrar, lentamente, o couro do animal, e

lentamente se difunde até chegar aos tecidos-alvo. Além disso, não foi possível assegurar a permanência de toda a pomada no joelho dos animais durante todos os momentos do dia, uma vez que os movimentos dos ratos podem ter reduzido, ao longo do dia, a quantidade de medicação sobre seus joelhos, tornando assim sua dose insuficiente para os efeitos protetores pretendidos.

## 7. CONCLUSÃO

Considerando cada uma das informações explicitadas ao longo do presente estudo, constata-se que a técnica de infusão intra-articular de MIA é capaz de causar osteoartrite em modelos experimentais, o que pode ser evidenciado pelos parâmetros comportamentais observados. O tratamento com extrato de *Scoparia dulcis* L., por via tópica, não foi eficaz em prevenir ou reduzir a inflamação e a dor articular.

É necessário realizar novos estudos, que incluam a administração do extrato por meio de outras vias, de modo a assegurar a biodisponibilidade adequada do princípio ativo nos tecidos acometidos, durante tempo suficiente para realizar sua ação, para então avaliar a resposta à substância.

## 8. REFERÊNCIAS

AHMED S. A.; KAMEL, E. M. **Cytotoxic Activities of Flavonoids from Centaurea scoparia**. *The Scientific World Journal*, v. 2014, 2014.

AKPANABIATU MI; EKPO DN; UFOT UF; UDOH NM; AKPAN EJ; ETUK EU. **Acute toxicity, biochemical and haematological study of *Aframomum melegueta* seed oil in male Wistar albino rats**. *J Ethnopharm* Vol150, n 2, pp. 590-594, 2013.

APPLETON I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pain. In: Dickenson A, Bensson JM. **The pharmacology of pain**. Heidelberg: Library of Congress, 1997. p. 42-54.

CAMANHO, G.L. **Tratamento da osteoartrose do joelho**. *Rev Bras Ortop.*, v. 36, n. 5, p. 135-140, may. 2001.

CARDOSO, Maria Leila. **Efeito de frações obtidas da Fucoïdãna de *Fucus vesiculosus* em modelo experimental de artrite induzida por zymosan**. 2007. 85f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

CASTRO, Rondinelle Ribeiro. **Efeitos da galactomãna de *Cyamopsis tetragonolobus* na osteoartrite induzida por transecção do ligamento cruzado anterior em ratos**. 2008.115f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

COSTA, F.S. et al. **Avaliação das metaloproteïnases de matriz -2 e -9 em gatos com desmineralização óssea secundária à tirotoxicose induzida**. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol. 60 no.5, pp. 1053-1060, 2008

ELAYARA, A.; RAHAMAN, S.A. **Evaluation of Antioxidant and in vitro antioxidant activity of various extracts of *Scoparia dulcis* L**. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 4, n. 2, p.1724-1727, 2012.

FERNIHOUGH, J. et al. **Pain related behavior in two models of osteoarthritis in rat knee**. *Pain*, 112, p.83-93, 2004.

FIGUEIREDO NETO, EM; QUELUZ, TT; FREIRE, BFA. **Atividade física e sua associação com qualidade de vida em pacientes com osteoartrite.** Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 51, n. 6, dez. 2011 .

FITZGERALD JB; JIN M; GRODZINSKY AJ. **Shear and compression differentially regulate clusters of functionally related temporal transcription patterns in cartilage tissue.** J Biol Chem. 2006;281(34):24095-103.

FULLER, R. **Osteoartrose.** In: LOPES, A.C. (Ed.). Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca, 2006, v.1, Cap. 131, p.1721-1729.

GUO, L.G.; LUO, X.H.; WU, X.P. **Relationships between circulating matrix metalloproteinases –1 and –2 and metalloproteinase –1 levels and bone biochemical markers and bone mineral density in chinese postmenopausal women.** Zhonghua Yi Xue Za Zhi, v.85, p.734-737, 2005.

HAN, Hye-Yeon et al. Anti-cancer effects of Kochia scoparia fruit in human breast cancer cells. **Pharmacognosy magazine**, v. 10, n. Suppl 3, p. S661, 2014.

INOUE A, IKOMA K, MORIOKA N, KUMAGAI K, HASHIMOTO T, HIDE I, NAKATA Y. **Interleukin-1beta induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2 system.** *J Neurochem* 1999, 73(5):2206-2213.

KWAN TS, LAJEUNESSE D, PELLETIER J, et al. **Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence?** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:51-70.

MESÍA-VELA, S. et al. **In vivo inhibition of gastric acid secretion by the aqueous extract of Scoparia dulcis L. in rodents.** *Journal of Ethnopharmacology*, n.111, p.403-408, 2007.

MONVILLE C; TORRES E; DUNNETT S. **Comparison of incremental and accelerating protocols of the rotarod test for the assessment of motor deficits in the**

**6-OHDA model.** Journal Neurosc Methods, Vol 158, Issue 2, 15 December 2006, Pages 219–223.

NOGUEIRA E.S.; CASTRO E.R.; MANCUSO R.; NAVARRO X. **Randall-Selitto test: a new approach for the detection of neuropathic pain after spinal cord injury.** J Neurotrauma. 2012 Mar 20;29(5):898-904.

PELLETIER, J-P. Pathophysiology of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 12, p. 31-33, 2004. Supplement 1.

RANDALL and SELITTO *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1957, vol. 133, p. 233.

REZENDE, MU; CAMPOS, GC; PAILO, AF. **Conceitos atuais em osteoartrite.** Acta Ortop Bras. 2013;21(2):120-2.

ROLF-DETLET T. **Peripheral acute pain mechanisms.** Ann Med 1995;27:213-6.

SCHOTT E, BERGE O-G, ANGEHY-MOLLER K, HAMMARSTROM G, DALSGAARD C-J, BRODIN E: **Weight bearing as an objective measure of arthritic pain in the rat.** *J Pharmacol Toxicol Meth* 1994, **31**:79-83.

SILVA, A.; ANDERSEN, M. L.; TUFIK, S. **Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis.** Pain, 140. p. 446-455, 2008.

SILVA, Morgana Duarte da. **Estudos comportamentais e farmacológicos com a diacereína no modelo de monoartrite induzida por adjuvante completo de Freund (efa) em ratos.** 2009. 79f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

TSAI, J.C et al. **Anti-inflammatory Effects of Scoparia dulcis L. and Betulinic Acid.** The American Journal of Chinese Medicine, v. 39, n. 5, p.943-956, 2011.

TSAI, J.C et al. **Hepatoprotective Effect of Scoparia dulcis on Carbon Tetrachloride Induced Acute Liver Injury in Mice.** The American Journal of Chinese Medicine, v. 38,

n.4, p.761-775, 2010.

XIMENES, A.C.; MELO, A.M.P.; CUSTODIO, D.M.E.J. Dor Osteoarticular. In:  
ALVES NETO, O. (Org.). et al. **Dor:** Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2009.  
Cap. 40, p. 486-490.