

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Amanda Lopes Silva

**ATIVIDADE DE LINALOL E NEROLIDOL EM CRISES EPILÉPTICAS AGUDAS
INDUZIDAS POR PENTILENOTETRAZOL EM PEIXES-ZEBRA**

Porto Alegre

2023

Amanda Lopes Silva

**ATIVIDADE DE LINALOL E NEROLIDOL EM CRISES EPILÉPTICAS AGUDAS
INDUZIDAS POR PENTILENOTETRAZOL EM PEIXES-ZEBRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Angelo Piato
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Elisa Calcagnotto

Porto Alegre

2023

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disorder characterized by spontaneous and recurrent seizures caused by paroxysmal, synchronized, and excessive discharge of neurons in the brain. Epilepsy affects about 50 million people. Despite the various therapies, many patients resist available treatments, highlighting the urgency for searching for new drugs. Therefore, this study aimed to investigate the antiseizure effect of two constituents of essential oils, linalool, and trans-nerolidol, in pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in adult zebrafish (*Danio rerio*). The obtained results demonstrate that both linalool and trans-nerolidol present antiseizure effects. Like diazepam, linalool and trans-nerolidol reduced the intensity of seizure-like behavior and delayed the occurrence of seizure stages 4 and 5. Our investigation reinforces the findings of previous studies that demonstrated similar antiseizure effects of linalool in zebrafish and rodents. Additionally, our research provides pioneering evidence regarding the effects of trans-nerolidol on PTZ-induced epileptic seizures in zebrafish. Finally, our results provide evidence and justify the continuation of studies with linalool and trans-nerolidol in epilepsy.

RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por crises epiléticas espontâneas e recorrentes, causadas por descargas paroxísticas, sincronizadas e anormais dos neurônios do cérebro e que afeta cerca de 50 milhões de indivíduos. Apesar de diversas terapias estarem disponíveis, muitos pacientes apresentam refratariedade aos tratamentos, o que destaca a urgência pela busca de novos fármacos. Portanto, esse trabalho teve como objetivo estudar o efeito antiepilético de dois constituintes de óleos essenciais, o linalol e o trans-nerolidol, em um modelo de crise epilética aguda induzida por pentilenotetrazol (PTZ) em peixe-zebra adultos (*Danio rerio*). Os resultados evidenciaram que tanto o linalol quanto o trans-nerolidol apresentaram efeitos anticrise. Ambos reduziram a intensidade das crises e atrasaram o aparecimento das fases 4 e 5 das convulsões de maneira semelhante ao diazepam. Nossa investigação reforça os achados de estudos prévios que demonstraram efeitos antiepiléticos similares do linalol em peixes-zebra e roedores. Adicionalmente, nossa pesquisa apresenta evidências pioneiras sobre os efeitos do trans-nerolidol em crises epiléticas induzidas por PTZ em peixes-zebra. Por fim, nossos resultados fornecem evidências e justificam a continuidade dos estudos com linalol e trans-nerolidol em epilepsia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AE: antiepiléptico

CB1: receptor endocanabinoide tipo 1

CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

E/I: excitatório/inibitório

EEG: eletroencefalograma

GABA: ácido gama-aminobutírico

ILAE: *International League Against Epilepsy*

LIN: linalol

NER: trans-nerolidol

OE: óleo essencial

PTZ: pentilenotetrazol

SNC: sistema nervoso central

SV2A: glicoproteína vesicular sináptica do tipo 2A

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 Epilepsia	7
1.2 Antiepilépticos	9
1.3. Óleos essenciais	12
1.4. Linalol e trans-nerolidol	12
1.5. Peixe-zebra como organismo modelo em estudos em epilepsia	13
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. ARTIGO CIENTÍFICO	16
4. DISCUSSÃO	37
5. CONCLUSÃO	38
6. REFERÊNCIAS	39
7. ANEXOS	45
7.1 Carta da CEUA	45
7.2 Autorização para a utilização da Figura 1.	46

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por crises epiléticas espontâneas e recorrentes, causadas por descargas paroxísticas, sincronizadas e excessivas dos neurônios do cérebro (Fisher et al., 2014). As causas desse distúrbio são variadas e incluem fatores genéticos e ambientais como tumores cerebrais, infecções e traumatismo crânio-encefálico (Fisher et al., 2014; Schulze-Bonhage, 2017). Cerca de 50 milhões de indivíduos apresentam essa condição, tendo maior incidência nas crianças e nos idosos (WHO, 2023). Dentro desse panorama, aproximadamente 75% residem em países de baixa renda, onde o acesso a profissionais de saúde e tratamentos são mais limitados. A maior parte dos casos ocorrem nestes países devido a fatores como intercorrências no parto e infecções em período neonatal (Beghi; Hesdorffer, 2014).

Segundo a classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 2017, as epilepsias podem ser classificadas quanto ao tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epilética, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Classificação das epilepsias

Tipos de crises *	Tipos de epilepsias	Etiologias
Focais	Focais	Estrutural
Generalizadas	Generalizadas	Genética
Desconhecidas	Focais e generalizadas combinadas	Infecciosa
	Desconhecidas	Metabólica
		Imune
		Desconhecida

Fonte: ILAE (2017)

* Os tipos de crises indicam o início das crises epiléticas.

As crises epiléticas podem se manifestar de forma focal ou generalizada. As crises focais têm origem em áreas específicas do cérebro e são classificadas com base no nível de consciência do paciente, que envolve a percepção de si mesmo e do ambiente circundante. Como resultado, essas crises são subdivididas em dois tipos: crises perceptivas e disperceptivas. Adicionalmente, essas crises podem ser detalhadamente classificadas de acordo com a presença de sinais e sintomas motores e não-motores no início da crise (Sheffer, Fisher, 2017). Um tipo

particular de crise, conhecido como “focal para bilateral”, ocorre quando uma crise focal se espalha e ativa bilateralmente todo o cérebro (Sheffer, Fisher, 2017; Adamolekun, 2022).

Já as crises de início generalizado originam-se nas redes que abrangem ambos os hemisférios cerebrais. Nesses casos, a percepção geralmente é prejudicada e a consciência costuma ser perdida. Essas crises generalizadas são classificadas em crises motoras e não-motoras (ausências). Há também as crises de início desconhecido, classificadas como motoras e não-motoras (Sheffer, Fisher, 2017; Adamolekun, 2022). Para diagnosticar a epilepsia generalizada, é necessário que a atividade de complexos de espícula-onda generalizados no eletroencefalograma (EEG) seja observada no paciente. Pessoas que sofrem de epilepsias generalizadas podem experimentar uma variedade de tipos de crises, tais como crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas (Sheffer, Fisher, 2017).

Uma síndrome epiléptica envolve um conjunto de características que inclui tipos de crises, padrões eletroencefalográficos e características de neuroimagem. Além disso, ela pode estar associada a diferentes comorbidades, como disfunção intelectual e psiquiátrica. As síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut são ilustrativos de situações em que ocorrem simultaneamente crises focais e generalizadas, classificadas como epilepsias focais e generalizadas combinadas (Sheffer, Fisher, 2017).

Para estabelecer a causa da epilepsia é essencial conduzir avaliações de neuroimagem, EEG e, se disponível, ressonância magnética. Com base nessas informações em conjunto com dados clínicos, é possível classificar a etiologia em categorias como genética, infecciosa, metabólica, imunológica e/ou de origem desconhecida (Sheffer, Fisher, 2017).

O impacto da ocorrência de crises epiléticas na qualidade de vida dos pacientes é evidente (Borges, 2009). Esses pacientes têm dificuldades na escola, no trabalho e nas atividades de lazer; devido à imprevisibilidade de ocorrência de crises durante esses momentos, culminando no afastamento do meio social (Salgado, 2002; Zanni, 2009; Borges, 2009). O desemprego é um dos maiores problemas entre os adultos com epilepsia. Segundo alguns estudos (Salgado, 2002; Zanni, 2009), em torno de 50% dos pacientes estão desempregados, em virtude da epilepsia. Além disso, crianças epiléticas frequentemente enfrentam déficits no desempenho escolar (Sabbagh, 2006; Berg, 2005).

Além de tudo isso, um potencial desfecho para pacientes com essas condições é a morte prematura decorrente de afogamento, trauma, etc. Além disso, o estado de mal epilético pode levar à morte. Uma pesquisa conduzida no Brasil entre os anos de 2010 e 2019 revelou uma incidência mais elevada na faixa etária dos 40 aos 49 anos, tanto para o público masculino

quanto feminino (Tavares et al., 2022). Em particular, os óbitos decorrentes do estado de mal epiléptico - caracterizado por uma crise epiléptica de 5 ou mais minutos de atividade contínua clínica e/ou eletroencefalográfica ou recorrente atividade convulsiva sem recuperação entre as crises (Wylie et al., 2023) - foram observados com maior frequência entre os homens nessa faixa etária, enquanto nas mulheres, a maioria desses eventos ocorreu após os 80 anos de idade (Tavares et al., 2022).

Dessa forma, fica evidente que as epilepsias são condições impactantes na vida do indivíduo. Para o tratamento dessas condições são utilizados fármacos antiepilépticos que serão abordados a seguir, além de abordagens não-farmacológicas como a cirurgia ressectiva (retirada do foco epiléptico), neuroestimulação (estimulação do nervo vago), terapias dietéticas (dieta cetogênica) e também o uso de óleos essenciais (ainda que haja a necessidade de mais evidências para sustentar seu uso na clínica) (Saxena & Nadkarni, 2011).

1.2 Antiepilépticos

As crises epilépticas resultam de desequilíbrios entre excitação e inibição (E/I), mutações genéticas que influenciam a dinâmica E/I de maneiras não diretas, efeitos paradoxais desencadeados através de neurotransmissores, especialmente durante períodos de desenvolvimento, e regulação da excitabilidade nas redes neuronais por fatores metabólicos (Shao et al., 2019). A partir disso, uma variedade de fármacos foi desenvolvida para o tratamento da epilepsia, conforme ilustrado na Figura 1. As classes de antiepilépticos (AE) incluem os bloqueadores de canais de sódio, os moduladores de canais de cálcio e os potencializadores do ácido aminobutírico (GABA), entre outras abordagens terapêuticas (Bianchi et al., 2009).

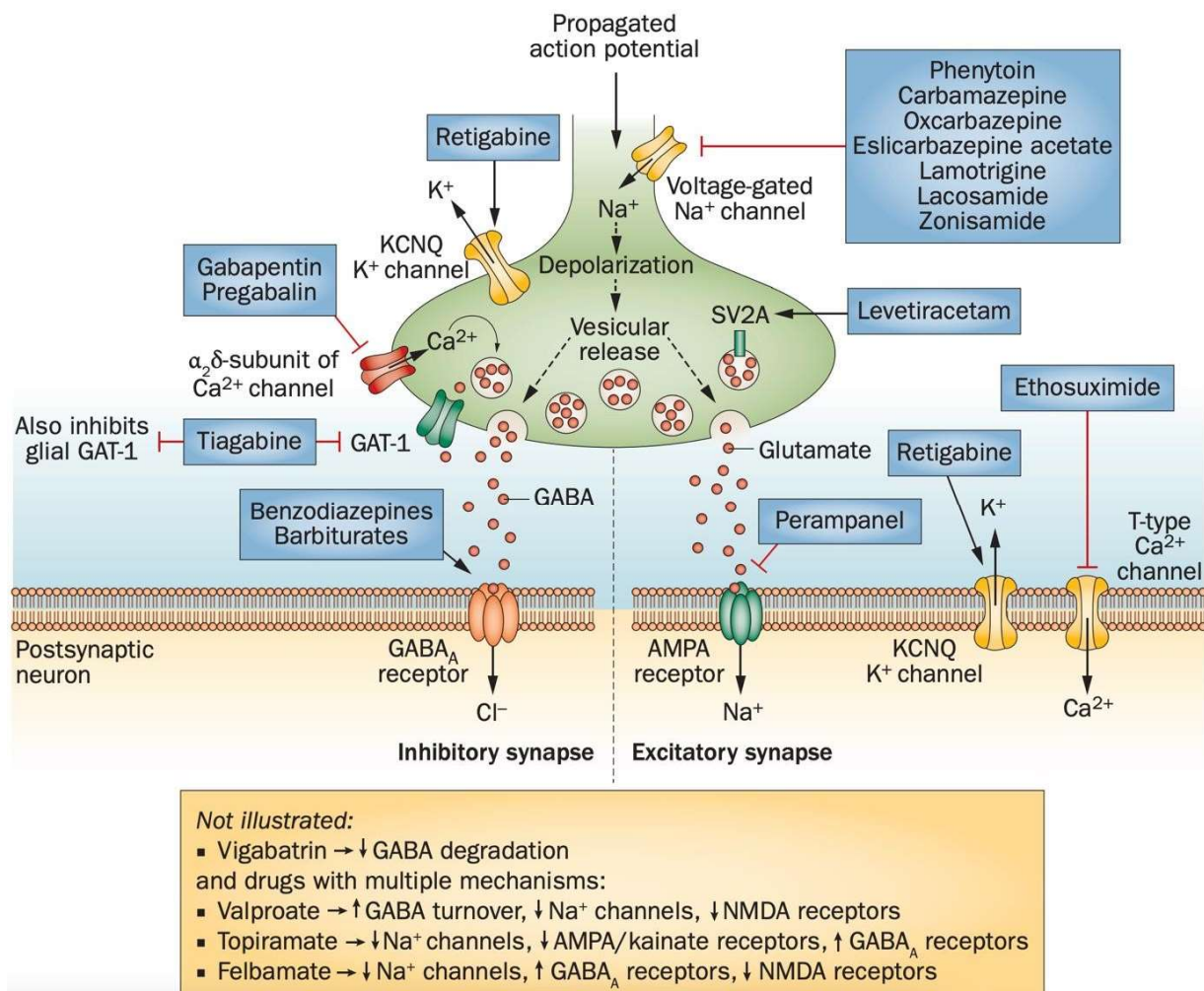


Figura 1. Mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos que impactam as sinapses excitatórias e inibitórias (autorizado de Löscher & Schmidt, 2012).

O bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes pode ser obtido através de fármacos como a fenitoína e carbamazepina (Da Silva, 2008). Essas substâncias têm a capacidade de impedir a ocorrência repetida de descargas neuronais, resultando na diminuição da propagação de impulsos excitatórios sinápticos entre neurônios despolarizados. Além desse efeito, esses fármacos também desempenham um papel crucial na estabilização da hiperexcitação das membranas neuronais (Bourgeois, et al., 1984; Moreno et al., 2005; Araújo et al., 2011).

A modulação e o bloqueio de canais de cálcio são feitos por substâncias como a etossuximida e a gabapentina. A etossuximida gera uma inibição do circuito tálamo-cortical, sendo útil no tratamento em monoterapia das crises de ausência (Pellegrini et al., 1989) e a gabapentina atua diretamente na proteína alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$), uma subunidade dos canais de

cálcio voltagem-dependentes, tendo sua eficácia comprovada em pacientes com epilepsia focal refratária (Celli et al., 2017).

Barbitúricos (p. ex. fenobarbital) e benzodiazepínicos (p. ex. diazepam, clobazam) atuam como moduladores do ácido gama aminobutírico (GABA), favorecendo as sinapses inibitórias, a partir do influxo de íons cloreto para o interior dos neurônios pós-sinápticos. Os barbitúricos, indicados para tratar crises tônico-clônico generalizadas, se ligam às mesmas subunidades (α e β) que o GABA, aumentando a frequência das aberturas dos canais de cloreto. Os benzodiazepínicos, indicados para tratar o estado de mal epiléptico e crises de ausência, se conectam às subunidades α e γ , funcionando como moduladores alostéricos positivos do GABA, o que prolonga a duração da abertura dos canais de cloreto (Treiman, 2001).

O levetiracetam apresenta um mecanismo um pouco distinto dos demais, atuando como modulador das proteínas vesiculares SV2A, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios pré-sinápticos e aumentando preferencialmente a liberação vesicular de GABA. Esse medicamento pode ser indicado tanto para tratar crises focais quanto generalizadas (Meehan et al., 2011; Contreras-García, 2021).

Para tratamento de epilepsias refratárias e de difícil controle, além desses tratamentos convencionais vistos até aqui, vem sendo utilizados os fitocanabinoides, compostos advindos da planta *Cannabis sativa*. O canabidiol atua através de um mecanismo independente da sinalização endocanabinoide, sendo efetivo para tratar pacientes com síndromes epiléticas, como a síndrome de Dravet e de Lennox-Gastaut (Zafar et al., 2021; Carvalho et al., 2017).

Por outro lado, é importante ressaltar que esses fármacos podem estar associados a efeitos adversos indesejáveis e graves. Dentre eles, podemos citar vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga, sedação excessiva, além de possíveis distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, dor epigástrica, hipertrofia ou hiperplasia gengival, náusea, vômitos) e cutâneos (Pires et al., 2017; Araújo et al., 2011; Gören & Onat, 2007).

Devido aos impactos decorrentes dessas reações adversas, surge a necessidade de buscar tratamentos alternativos que visem minimizar isso, além de alcançar a parcela de pacientes epiléticos que são refratários aos tratamentos convencionais (Yang et al., 2021). Nesse contexto, os óleos essenciais (OEs) têm sido investigados com maior profundidade e ênfase.

1.3. Óleos essenciais

Os óleos essenciais têm sido reconhecidos como agentes terapêuticos desde tempos antigos, devido à sua ampla gama de propriedades farmacológicas (Borges e Soares et al.,

2022). Extraídos através de destilação ou prensagem mecânica de plantas aromáticas, os OEs constituem um conjunto de compostos odoríferos, solúveis em álcool e em certa medida em água, compostos por uma combinação de ésteres, aldeídos, cetonas e terpenos. Esses elementos desempenham um papel fundamental na definição do aroma e sabor característicos da espécie em que são encontrados (Nychas & Tassou, 1999).

Efeitos ansiolíticos (Zhang et al., 2019), analgésicos (Shafaroodi et al., 2021), antidepressivos (Chen et al., 2023), antiepilépticos (Rabiei et al., 2022) e sedativos (Zhong et al., 2019) têm sido observados em estudos pré-clínicos envolvendo óleos essenciais, os quais desencadeiam respostas farmacológicas no sistema nervoso central (SNC). Existem alguns estudos clínicos utilizando esses compostos, apresentando efeitos sedativos, por exemplo (Lucena et al., 2021). As vias de administração desses compostos voláteis são variadaa, podendo ser expostos por via oral (Costa et al, 2022), inalação (Zhong et al., 2019), injeção (Monzote et al., 2007; Szaszkiwicz et al., 2021) ou imersão (Thornton et al., 2020). Os OEs atuam em várias subáreas do SNC, interferindo em vias GABAérgicas, glutamatérgicas e colinérgicas (Borges e Soares et al, 2022).

1.4. Linalol e trans-nerolidol

Dentre os terpenos encontrados em óleos essenciais de plantas aromáticas, destacam-se o linalol e o trans-nerolidol, álcoois terciários com α,β -insaturação ao carbono que contém o grupo hidroxila (Elizabetsky & Nunes, 2020). O linalol é encontrado em diversas secções de plantas, extraído por hidrodestilação, por exemplo, em folhas de *Aeollanthus suaveolens* (Lamiaceae, catanga-de-mulata, e em folhas e caules de *Ruta graveolens* (Rutaceae, arruda) (Elizabetsky & Brum, 2003). Já o trans-nerolidol é extraído, por destilação, de óleos essenciais presentes majoritariamente nas sementes de *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae, melão-de-são-caetano) e folhas de *Piper claussonianum* (Miq.) C. DC (Piperaceae, pimenta) (Chan, 2016).

O linalol reduziu crises epilépticas em estudos com camundongos (Elisabetsky et al., 1999; Elisabetsky e Brum, 2003 e McNamara, 2011), ratos (Rakotosaona, 2017) e peixes-zebra mutantes para o gene SCN1A (subunidade alfa-1 do canal de sódio dependente de voltagem) (Thornton et al., 2020). Além disso, foi observado um efeito ansiolítico tanto em camundongos (Norte et al., 2005; Silva et al., 2007; Almeida et al., 2009; Kessler et al., 2014; Tabari e Tehrani, 2017) quanto em ratos (Yamada et al., 2005), aves neonatas (Gastón et al., 2016) e peixes-zebra (Szaszkiwicz et al., 2021). Estudos realizados em camundongos também apontaram que o

linalol possui propriedades sedativas (Linck et al., 2010).

O nerolidol (não específico para isomeria) preveniu a epileptogênese, além de reduzir o comportamento do tipo-depressivo e o déficit de memória em camundongos (Kaur, 2016). Em outro estudo, relatado por Goel et al. (2016), apresentou um efeito tipo-ansiolítico em dois modelos de camundongos sem afetar a coordenação motora. Já em ratos, o nerolidol apresentou efeito neuroprotetor para comorbidades associadas a traumatismo cranioencefálico (Kaur et al., 2021) e para a doença de Alzheimer (Taheri, 2022). Além do sistema nervoso, o nerolidol também foi efetivo no tratamento de distúrbios cardiovasculares (Gonçalves et al., 2022; Lin et al., 2021; Asaikumar et al, 2019), reprodutivos (Melekoglu et al, 2018; Turkmen et al., 2023), metabólicos (Jiang & Zhang, 2022), urinários (Zhang et al., 2017; Hammad et al., 2023) e digestório (Sabir et al., 2022).

1.5. Peixe-zebra como organismo modelo em estudos em epilepsia

O peixe-zebra (*Danio-rerio*), também conhecido como paulistinha, é um vertebrado de água doce encontrado naturalmente nas regiões sul e sudeste da Índia, e tem se destacado como um animal modelo de pesquisa devido às suas características únicas. Pertencente à família Cyprinidae, esse pequeno teleosteo mede aproximadamente entre 3 e 5 cm de comprimento e exibe um marcante padrão de listras horizontais que oscilam entre tons claros e escuros (Parichy, 2006; Spence et al., 2008).

Inúmeras vantagens respaldam sua utilização como animal modelo de estudo, superando outros vertebrados. O tamanho compacto e a facilidade de criação possibilitam a manutenção de um grande cardume em espaços reduzidos. Além disso, sob condições ideais, as fêmeas dessa espécie têm a notável capacidade de produzir entre 100 e 400 ovos semanalmente, e seus descendentes alcançam o desenvolvimento completo em poucas semanas (Dahm & Geisler, 2006; Brittiijn et al., 2009; Tsang, 2010; Siebel, 2011).

O peixe-zebra possui um genoma com considerável grau de homologia em relação ao genoma humano, conforme documentado por investigações prévias (Howe et al., 2013). Seu comportamento pode ser observado e analisado através de vários testes, como o teste de memória (Tan et al., 2022), interação social (Sison e Gerlai, 2010, Wang et al., 2022) e preferência por direção e cores (Marcon et al., 2022).

Essa espécie também pode ser utilizada em experimentos relacionados a epilepsias e crises epiléticas agudas, tanto em estágio larval quanto adulto (Baraban et al., 2005; Mussulini

et al., 2013; Yang et al., 2017; Canzian et al., 2021). Larvas de peixe-zebra expostas ao pentilenotetrazol (PTZ), assim como roedores em testes comportamentais de crise epiléptica, apresentam alterações comportamentais motoras semelhantes a crises epiléticas; além de alterações eletroencefalográficas como descargas interictais seguidas de depressão pós-ictal, semelhante ao registro em roedores e humanos, como também alterações na expressão gênica em regiões de foco epilético (Baraban et al., 2005). Em adultos, a exposição a diversos pró convulsivantes levou a um comportamento característico de crise convulsiva, onde graus de severidade de crise podem ser bem definidos (Mussulini et al., 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar o efeito antiepilético do linalol e do trans-nerolidol em modelos de crise epilética aguda induzida por PTZ em peixe-zebra adultos.

2.2. Objetivos específicos

- a) Avaliar o efeito de linalol em um modelo de crise epilética aguda induzida por PTZ em peixes-zebra adultos sobre os seguintes parâmetros: intensidade das crises e latência para os estágios 4 e 5;
- b) Avaliar o efeito de trans-nerolidol em um modelo de crise epilética aguda induzida por PTZ em peixes-zebra adultos sobre os seguintes parâmetros: intensidade das crises e latência para os estágios 4 e 5.

4. DISCUSSÃO

Neste estudo mostramos os efeitos antiepilépticos do linalol (LIN) e do trans-nerolidol (NER) em peixes-zebra adultos. No modelo de crise epiléptica aguda induzida por pentilenotetrazol, LIN (400 μ M) reduziu a intensidade das crises e aumentou a latência para os estágios 4 e 5. Já o NER, nas concentrações de 40 e 400 μ M, reduziu a intensidade das crises e somente na concentração de 400 μ M aumentou a latência para os estágios 4 e 5. Nas concentrações utilizadas, não foram observadas alterações locomotoras (distância percorrida e velocidade média) em nenhum dos grupos durante as crises epilépticas induzidas por PTZ.

Nas pesquisas pré-clínicas em epilepsia, as crises podem ser induzidas agudamente ou cronicamente. As crises epilépticas crônicas se dão a partir de modelos como o *kindling*; e as crises agudas são induzidas por pró-convulsivantes, como o PTZ (Kaur et al., 2016; Mussulini et al., 2013; Skiba et al., 2023). O teste de PTZ em peixes-zebra adultos foi caracterizado por Mussulini (2013) e, desde então, vem sendo utilizado para entender melhor o mecanismo que dá início às crises epilépticas e para avaliar potenciais terapêuticos antiepilépticos, como fitoterápicos e constituintes de óleos essenciais, como linalol e gingerol (Gwedela et al., 2021; Thornton et al., 2020; Skiba et al., 2023; Almeida et al., 2023; Gawel et al., 2021; Torres-Hernández et al., 2015). O protocolo utilizado nesta dissertação é amplamente validado farmacologicamente.

Evidências recentes mostram que OEs, usados apropriadamente, são seguros e têm efeitos farmacológicos mensuráveis (Lizarraga-Valderrama, 2020). Apesar de algumas evidências mostrarem efeitos pró-convulsivantes de alguns OE de cânfora ou tuja, por exemplo (Bahr et al., 2019), muitos outros OE encontrados em plantas como lavanda e o alecrim dourado constituídos de linalol, linalilacetato, nerolidol, entre outros, têm sido utilizados para o tratamento de crises epilépticas (Da Fonsêca et al., 2019) ou fenótipos tipo-ansiedade em roedores (Chen et al., 2023). Um estudo clínico experimental conduzido na Turquia com pacientes submetidos à aromaterapia utilizando óleo de lavanda revelou uma notável diminuição tanto na frequência quanto na duração das crises epilépticas. Nesse estudo, os participantes foram instruídos a inalar o aroma duas vezes ao dia durante períodos de 30 a 45 segundos ao longo de três meses. Ao término do protocolo de aromaterapia, foi realizada uma avaliação, constatando que o tempo médio de duração das crises, antes das inalações, era de 100 segundos, enquanto após a conclusão da terapia, esse período foi reduzido para 45 segundos. Além disso, os pacientes com epilepsia focal apresentaram uma resposta significativa

ao treinamento olfativo em comparação àqueles com epilepsia generalizada, manifestando uma redução na frequência de convulsões (Yilmaz et al., 2022).

Nossos resultados não apenas validam os achados já existentes na literatura, mas também acrescentam evidências promissoras na busca de novos tratamentos antiepiléticos. A constatação de que óleos essenciais e seus constituintes, como o linalol e o nerolidol, demonstram atividade antiepilética em várias abordagens, desde a aromaterapia até métodos de exposição mais intensos, como imersão, administração intraperitoneal ou intracerebroventricular, reforça a consistência e a coerência dessas descobertas. Esses resultados não só fortalecem a possibilidade de desenvolver terapias mais eficazes e seguras para pacientes com epilepsia, mas também ressaltam a importância de uma abordagem abrangente que engloba tanto a pesquisa clínica quanto os estudos pré-clínicos. Diante dessas perspectivas promissoras, novos tratamentos antiepiléticos baseados em óleos essenciais podem representar um avanço significativo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.

5. CONCLUSÃO

Esse estudo mostrou que tanto o linalol quanto o trans-nerolidol são capazes de apresentar propriedades antiepiléticas no peixe-zebra adulto. Nossos resultados confirmam o efeito antiepilético de linalol visto em outras espécies, aumentando a validade externa do achado. No entanto, mais estudos são necessários para compreensão do mecanismo de ação e os perfis de segurança e eficácia desses compostos como abordagem terapêuticas no tratamento das epilepsias.

6. REFERÊNCIAS

- Adamolekun, B. (2022). Transtornos convulsivos. *Manual MSD*. University of Tennessee Health Science Center, Tennessee, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/transtornos-convulsivos/transtornos-convulsivos>. Acesso em 12 ago. 2023.
- Almeida, E.R.; Lima-Rezende, C.A.; Schneider, S.E.; Garbinato, C.; Pedroso, J.; Decui, L.; Aguiar, G.P.S.; Muller, L.G.; Oliveira, J.V.; Siebel, A.M. (2021). Micronized Resveratrol Shows Anticonvulsant Properties in Pentylentetrazole-Induced Seizure Model in Adult Zebrafish. *Neurochemical research*. 46(2). 241-251. <http://doi.org/10.1007/s11064-020-03158-0>
- Araújo, D.S.; Silva, H.R.R.; Freitas, R.M. (2011). Carbamazepina: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 4. 30-45. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/download/13230/8551/52296>
- Asaikumar, L.; Vennila, L.; Akila, P.; Sivasangari, S.; Kanimozhi, K.; Premalatha, V.; Sindhu, G. (2019). Preventive effect of nerolidol on isoproterenol induced myocardial damage in Wistar rats: Evidences from biochemical and histopathological studies. *Drug development research*. 80(6). 814-823. <http://doi.org/10.1002/ddr.21564>
- Bahr, T. A., Rodriguez, D., Beaumont, C., & Allred, K. (2019). The Effects of Various Essential Oils on Epilepsy and Acute Seizure: A Systematic Review. *Hindawi*. 2019. 14. <https://doi.org/10.1155/2019/6216745>
- Beghi, E.; Hesdorffer, D. (2014). Prevalence of epilepsy – An unknown quantity. *Epilepsia*. 55 (7). 963-967. <https://doi.org/10.1111/epi.12579>
- Borges e Soares, G.A.; Bhattacharya, T.; Chakrabarti, T.; Tagde, P.; Cavalu, S. (2022). Exploring Pharmacological Mechanisms of Essential Oils on the Central Nervous System. *Plants*. 11(1). 21. <http://doi.org/10.3390/plants11010021>
- Borges, K.K.; Borges, M.A.; Dos Santos, F.H.; Santos, A.B.; De Souza, E.A.P. (2009). Fatores que influenciam a qualidade de vida de pessoas com epilepsia. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*. 5(2). ISSN 1808-5687.
- Canzian, J.; Francescon, F.; Müller, T.; Stefanello, F.V.; Souza, T.P.; Rosa, L.V.; Rosember, D.B. (2021). Stress increases susceptibility to pentylentetrazole-induced seizures in adult zebrafish. *Epilepsy & behavior*. 114 (107557). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107557>
- Carvalho, C.R.; Hoeller, A.A.; Franco, P.L.C.; Eidt, I.; Walz, R. (2017). Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vitalle*. 29(1). 54-63. ISSN 2177-7853
- Celli, R.; Santolini, I.; Guiducci, M.; van Luijtelaa, G.; Parisi, P.; Striano, P.; Gradini, R.; Battaglia, G.; Ngomba, R.T.; Nicoletti, F. (2017). The $\alpha 2\delta$ Subunit and Absence Epilepsy: Beyond Calcium Channels? *Current Neuropharmacology*. 15(6). 918-925. <http://doi.org/10.2174/1570159X15666170309105451>
- Chan, W.; Tan, L.T.; Chan, K.; Lee, L.; Goh, B. (2016). Nerolidol: A Sesquiterpene

Alcohol with Multi-Faceted Pharmacological and Biological Activities. *Molecules*. 21(5). 529. <http://doi.org/10.3390/molecules21050529>

Chen, Z.; Gu, J.; Lin, S.; Xu, Z.; Xu, H.; Zhao, J.; Feng, P.; Tao, Y.; Chen, S.; Wang, P. (2023). Saffron essential oil ameliorates CUMS-induced depression-like behavior in mice via the MAPK-CREB1-BDNF signaling pathway. *Journal of ethnopharmacology*. 300. 115719. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115719>

Contreras-García, I.J.; Gómez-Lira, G.; Phillips-Farfán, B.V.; Pichardo-Macias, L.A.; García-Cruz, M.E.; Chávez-Pacheco, J.L.; Mendoza-Torreblanca, J.G. (2021). Synaptic Vesicle Protein 2A Expression in Glutamatergic Terminals Is Associated with the Response to Levetiracetam Treatment. *Brain Sciences*. 11(531). <https://doi.org/10.3390/brainsci11050531>

Costa, W.K.; Nascimento, M.F.; Dos Santos, C.R.B.; Aguiar, J.C.R.D.O.F.; Navarro, D.M.A.F.; Napoleão, T.H.; Correia, M.T.S.; Brayner, F.A.; Oliveira, A.M.; Da Silva, M.V. (2022). Oral administration of essential oil from *Psidium glaziovianum* Kiaersk leaves alleviates pain and inflammation in mice. *Inflammopharmacology*. 30(2). 599-607. <http://doi.org/10.1007/s10787-022-00940-0>

da Fonsêca D.V., Bezerra Filho C.S.M., Lima T.C., de Almeida R.N., de Sousa D.P. (2019) Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. *Biomolecules*. 9(12). 835. <https://doi.org/10.3390/biom9120835>

Da Silva, A.V.; Cabral, F.R. (2008). Ictogenesis, epileptogenesis and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 14(2). 39-45. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/FyL6KysWLnV9cYDkpktWWDq/#>

Elisabetsky, E., & Brum, L. (2003). Linalool as active component of traditional remedies: Anticonvulsant properties and mechanisms of action. *Curare*. 26. 45–52.

Elisabetsky, E., & Nunes, D. S. (2020). Central Nervous System Effects of Essential Oil Compounds. In Handbook of Essential Oils (3o ed). *CRC Press*.

Fisher, R.S.; Cross, J.H.; French, J.A.; Higurashi, N.; Hirsch, E.; Jansen, F.E.; Lagae, L.; Moshé, S.L.; Peltola, J.; Perez, E.R.; Scheffer, I.E.; Zuberi, S.M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58(4), 522-530. <http://doi.org/10.1111/epi.13670>

Gastón, M.S., Cid, M.P., Vázquez, A.M., Decarlina, M.F., Demmel, G.I., Rossi, L.I., Aimar, M.L., and Salvatierra, N.A. (2016). Sedative effect of central administration of *Coriandrum sativum* essential oil and its major component linalool in neonatal chicks. *Pharmaceutical Biology*. 54, 1954–1961. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1137602>

Gawel, K.; Kukula-Koch, W.; Banono, N.S.; Nieoczym, D.; Targowska-Duda, K.M.; Czernicka, L.; Parada-Turska, J.; Esguerra, C.V. (2021). 6-Gingerol, a Major Constituent of *Zingiber officinale* Rhizoma, Exerts Anticonvulsant Activity in the Pentylentetrazole-Induced Seizure Model in Larval Zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(14). <http://doi.org/10.3390/ijms22147745>

Gören, M.Z. & Onat F. (2007). Ethosuximide: From Bench to Bedside. *CNS Drug*

Reviews. 13(2). 224-239. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00009.x>

Gwedela, M.N.V.; Terai, H.; Lampiao, F.; Matsunami, K.; Aizawa, H. (2022). Anti-seizure effects of medicinal plants in Malawi on pentylenetetrazole-induced seizures in zebrafish larvae. *Journal of Ethnopharmacology*. 284. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114763>

Hammad, F.T.; Al-Salam, S.; Ahmad, R.; Yasin, J.; Hammad, A.F.; Rasheed, J.A.; Lubbad, L. (2023). The Effect of Nerolidol Renal Dysfunction following Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat. *Nutrients*. 15(2). 455. <http://doi.org/10.3390/nu15020455>

Jiang, N. & Zhang, Y. (2022). Antidiabetic effects of nerolidol through promoting insulin receptor signaling in high-fat diet and low dose streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Human & experimental toxicology*. 41. <http://doi.org/10.1177/09603271221126487>

Kaur, A.; Jaiswal, G.; Brar, J.; Kumar, P. (2021). Neuroprotective effect of nerolidol in traumatic brain injury associated behavioural comorbidities in rats. *Toxicology research*. 10(1). 40-50. <http://doi.org/10.1093/toxres/tfaa100>

Kaur, D., Pahwa, P., & Goel, R. K. (2016). Protective Effect of Nerolidol Against Pentylenetetrazole-Induced Kindling, Oxidative Stress and Associated Behavioral Comorbidities in Mice. *Neurochemical Research*, 41(11), 2859–2867. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2001-2>

Lin, Y.; Badrealam, K.F.; Kuo, W.; Lai, P.F.; Chen, W.S.; Day, C.H.; Ho, T.; Viswanadha, V.P.; Shibu, M.A.; Huang, C. (2021). Nerolidol improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats by inhibiting cardiac inflammation and remodelling associated TLR4/ NF- κ B signalling cascade. *Food and chemical toxicology*. 147. 111837. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111837>

Linck, V. M., da Silva, A. L., Figueiró, M., Caramão, E. B., Moreno, P. R. H., & Elisabetsky, E. (2010). Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction, and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 17(8–9), 679–683. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.002>

Lizarraga-Valderrama, L.R. (2020). Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytotherapy Research*. 35(2). 657-679. <https://doi.org/10.1002/ptr.6854>

Löscher, W. & Schmidt, D. (2012). Epilepsy: perampanel-new promise for refractory epilepsy? *Nature reviews. Neurology*. 8(12). 661-662. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.222>

Lucena, L.R.; Santos-Junior, J.G.; Tufik, S.; Hachul, H. (2021). Lavender essential oil on postmenopausal women with insomnia: Double-blind randomized trial. *Complementary therapies in medicine*. 59. <http://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102726>

Marcon, M.; Benvenuti, R.; Gallas-Lopes, M.; Herrmann, A.P.; Piato, A. (2022). What do male and female zebrafish prefer? Directional and colour preference in maze tasks. *The european journal of neuroscience*. 56(5). 4546-4557. <http://doi.org/10.1111/ejn.15771>

McNamara, J. O. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Goodman, L. S.; Brunton L. L; Chabner, B.; Knollmann, B.C. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12 ed. New York: McGraw. Hill Medical, 2011 cap 21 p,583-607

Meehan, A.L.; Yang, X.; McAdams, B.D.; Yuan, L.; Rothman, S.M. (2011). A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *Journal of neurophysiology*. 106(3). 1227-1239.

<http://doi.org/10.1152/jn.00279.2011>

Melekoglu, R.; Ciftci, O.; Eraslan, S.; Cetin, A.; Basak, N. (2018). The beneficial effects of nerolidol and hesperidin on surgically induced endometriosis in a rat model. *Gynecological endocrinology*. 34(11). 975-980.

<http://doi.org/10.1080/09513590.2018.1469611>

Nychas, G.E. & Tassou, C.C. (1999). PRESERVATIVES | Traditional Preservatives – Oils and Spices. *Encyclopedia of food microbiology*. 1717-1722.

<https://doi.org/10.1006/rwfm.1999.2025>

Pellegrini, A.; Curro'Dossi, R.; Dal Pos, F.; Ermani, M.; Zanotto, L.; Testa G. (1989). Ethosuximide alters intrathalamic and thalamocortical synchronizing mechanisms: a possible explanation of its antiabsence effect. *Brain research*. 497(2). 344-360.

[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90280-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90280-1)

Pires, A.B.; Madeira, A.C.A.; D'Araújo, K.M.; Grossi, L.D.S.; Valadão, A.F.; Motta, P.G. (2017). Reações adversas na cavidade oral em decorrência do uso de medicamentos. *Revista Salusvita*. 36(1). 157-185. Instituto Metropolitano de Ensino Superior, 2017.

Rabiei, Z.; Shirchi, M.; Rafieian-Kopaei, M.; Asgharzade, S. (2022). Effects of Satureja Bachtiarica Essential Oil in Preventing Seizure in Pentylentetrazol-Kindled Mice. *Basic and clinical neuroscience*. 13(4). 465-475. <http://doi.org/10.32598/bcn.2021.1665.1>

Sabir, U.; Irfan, H.M.; Alamgeer; Ullah, A.; Althobaiti, Y.S.; Alshehri, F.S.; Niazi, Z.R. (2022). Downregulation of hepatic fat accumulation, inflammation and fibrosis by nerolidol in purpose built western-diet-induced multiple-hit pathogenesis of NASH animal model. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 150. 112956.

<http://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112956>

Salgado, P.C.B.; De Souza, E.A.P. (2002). Impacto da epilepsia no trabalho: avaliação da qualidade de vida. *Arquivos de neuropsiquiatria*. 60(2-B). 442-445.

<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000300019>

Saxena, V.S.; Nadkarni, V.V. (2011). Nonpharmacological treatment of epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 14(3). 148-52. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.85870>

Scheffer, I. E.; Berkovic, S.; Capovilla, G.; Connolly, M.B.; French, J.; Guilhoto, L.; Hirsch, E.; Jain, S.; Mathern, G.W.; Moshé, S.L.; Nordli, D.R.; Perucca, E.; Thomson, T.; Wiebe, S.; Zhang, Y.; Zuberi, S.M. (2017). Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.

<http://doi.org/10.1111/epi.13709>

Shafaroodi, H.; Roozbahani, S.; Asgarpanah, J. (2021). The essential oil from *Ferulago angulata* (Schltdl.) Boiss. fruits exerting potent analgesic and anti-inflammatory effects. *Journal of physiology and pharmacology*. 72(1). <http://doi.org/10.26402/jpp.2021.1.08>

Shao, L.; Habela, C.W.; Stafstrom, C.E. (2019). Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance. *Children*. 6(2). 23.

<http://doi.org/10.3390/children6020023>

SIEBEL, A.M. **Efeito de crises convulsivas e fármacos antiepilépticos em parâmetros neuroquímicos e moleculares em peixe zebra (Danio rerio)**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 81. 2011.

Skiba, A.; Koziol, E.; Luca, S.V.; Budzyńska, B.; Podlasz, P.; Van Der Ent, W.; Shojaeina, E.; Esguerra, C.V.; Nour, M.; Marcourt, L.; Wolfender, J.L.; Skalicka-Woźniak, K. (2023). Evaluation of the Antiseizure Activity of Endemic Plant *Halfordia kendack* Guillaumin and Its Main Constituent, Halfordin, on a Zebrafish Pentylentetrazole (PTZ)-Induced Seizure Model. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(3). <http://doi.org/10.3390/ijms24032598>

Szaszkiewicz, J.; Leigh, S.; Hamilton, T.J. (2021). Robust behavioural effects in response to acute, but not repeated, terpene administration in Zebrafish (*Danio rerio*). *Scientific reports*. 11. 19214. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98768-1>

Taheri, P.; Yaghmaei, P.; Hajebrahimi, Z.; Parivar, K. (2022). Neuroprotective effects of nerolidol against Alzheimer's disease in Wistar rats. *Drug development research*. 83(8). 1858-1866. <http://doi.org/10.1002/ddr.22002>

Tan, J.K.; Nazar, F.H.; Makpol, S.; Teoh, S.L. (2022). Zebrafish: A Pharmacological Model for Learning and Memory Research. *Molecules*. 27(21). 7374. <http://doi.org/10.3390/molecules27217374>

Tavares, L.J.R.S.; Duarte, F.G.S.; Martins, R.S.; Ferreira, E.N.M.; Cabral, I.F. (2022). Mortalidade por epilepsia e estado de mal epiléptico no Brasil: análise do perfil epidemiológico. *Society and Development*. 11(14). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.35922>

Thornton, C.; Dickson, K.E.; Carty, D.R.; Ashpole, N.M.; Willett, K.L. (2020). Cannabis constituents reduce seizure behavior in chemically-induced and scn1a-mutant zebrafish. *Epilepsy & behavior*. 110. 107152. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107152>

Treiman, D.M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 42(3). 8-12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>

Trinka, E.; Cock, H.; Hesdorffer, D.; Rossetti, A.O.; Scheffer, I.E.; Shinnar, S.; Shorvon, S.; Lowenstein, D.H. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 56(10). 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>

Türkmen, N.B.; Yüce, H.; Aydın, M.; Taşlıdere, A.; Doğan, A.; Özek, D.A.; Hayal, T.B.; Yaşar, Ş.; Çiftçi, O.; Ünüvar, S. (2023). Nerolidol attenuates dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in rats by regulating oxidative stress and decreasing apoptosis. *Life sciences*. 315. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121380>

Wylie, T.; Sandhu, D.S.; Murr, N. (2023) Status Epilepticus. *StatPearls*. PMID: 28613459.

World Health Organization. Epilepsy. 09 de fev. de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact->

[sheets/detail/epilepsy#:~:text=Around%2050%20million%20people%20worldwide%20have%20epilepsy%2C%20making%20it%20one,if%20properly%20diagnosed%20and%20treated](#)
>. Acesso em 17 de set. de 2023.

Yamada, K., Mimaki, Y., Sashida, Y. (2005). Effects of inhaling the vapor of *Lavandula burnatii* superderived essential oil and linalool on plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), catecholamine and gonadotropin levels in experimental menopausal female rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 28(2), 378–379.
<https://doi.org/10.1248/bpb.28.378>

Yang, X.; Lin, J.; Peng, X.; Zhang, Q.; Zhang, Y.; Guo, N.; Zhou, S.; Li, Q. (2017). Effects of picrotoxin on zebrafish larvae behaviors: A comparison study with PTZ. *Epilepsy & behavior*. 70(Pt A). 224-231. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.03.023>

Yilmaz, Y.; Turk, B.G.; Ser, M.H.; Sut, N.Y.; Sahin, S.; Yildiz, E.P.; Bektas, G.; Teber, S.T.; Tekeli, H.; Ozkara, C. (2022). Seizure treatment with olfactory training: a preliminary trial. *Neurological sciences*. 43(12). 6901-6907. <http://doi.org/10.1007/s10072-022-06376-2>

Zafar, R.; Schlag, A.; Phillips, L.; Nutt, D.J. (2021). Medical cannabis for severe treatment resistant epilepsy in children: a caseseries of 10 patients. *BMJ Paediatrics Open*. 5. <http://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001234>

Zanni, K.P.; Maia Filho, H.S.; Matsukura, T.S. (2010). Impacto da epilepsia no processo de escolarização de crianças e adolescentes. *Revista Brasileira de Educação Especial*. 16(2). 215-230. <https://doi.org/10.1590/S1413-65382010000200005>

Zhang, L.; Sun, D.; Bao, Y.; Shi, Y.; Cui, Y.; Guo, M. (2017). Nerolidol Protects Against LPS-induced Acute Kidney Injury via Inhibiting TLR4/NF- κ B Signaling. *Phytotherapy research*. 31(3). 459-465. <http://doi.org/10.1002/ptr.5770>

Zhang, N. & Yao, L. Anxiolytic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Journal of agricultural and food chemistry*. 67(50). 13790-13808.
<http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00433>

Zhong, Y.; Zheng, Q.; Hu, P.; Huang, X.; Yang, M.; Ren, G.; Du, Q.; Luo, J.; Zhang, K.; Li, J.; Wu, H.; Guo, Y.; Liu, S. (2019). Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. *BMC complementary and alternative medicine*. 19(1). 306. <http://doi.org/10.1186/s12906-019-2732-0>

7. ANEXOS

7.1 Carta da CEUA

	UFRGS UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL	PRÓ-REITORIA DE PESQUISA Comissão De Ética No Uso De Animais	
---	--	--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 36307

Título: Avaliação neurofarmacológica de compostos naturais voláteis em um modelo preditivo de convulsão

Vigência: 01/03/2019 à 30/03/2025

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

ÂNGELO LUIS STAPASSOLI PIATO - coordenador desde 01/03/2019
AMANDA LOPES SILVA - desde 01/07/2021
DIOGO ONOFRE GOMES DE SOUZA - pesquisador desde 01/03/2019
ELAINE ELISABETSKY - pesquisador desde 01/03/2019
MIRNA BAINY LEAL - pesquisador desde 01/03/2019
MARIA ELISA CALCAGNOTTO - pesquisador desde 01/03/2019
ROBERTO FARINA DE ALMEIDA - pesquisador desde 01/03/2019
Ana Paula Herrmann - pesquisador desde 01/03/2019
Rafael Chitolina - Aluno de Doutorado desde 01/03/2019
Matheus Felipe Marcon - de 01/01/2021 até 30/06/2021

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 792 peixes-zebra (Danio rerio), tipo selvagem adultos jovens (mais de 3 meses de vida), machos e fêmeas obtidos de colônia a partir de cruzamentos entre animais adquiridos do Departamento de Bioquímica da UFRGS, de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Quinta-Feira, 4 de Novembro de 2021



ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA
Coordenador da comissão de ética

7.2 Autorização para a utilização da Figura 1.

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 15, 2023

This Agreement between Amanda Silva ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5610341057737
License date	Aug 15, 2023
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Neurology
Licensed Content Title	Perampanel—new promise for refractory epilepsy?