

## Uso tópico da friedelina acelera a cicatrização de feridas em animais diabéticos, através da modulação do processo de angiogênese

Julianderson O. S. Carmo<sup>1\*</sup>, Janylle N. S. Ferro<sup>2</sup>, Lúcia M. Conserva<sup>3</sup>, Marcos A. Martins<sup>4</sup>, Patrícia M. Rodrigues<sup>5</sup>, Emiliano O. Barreto<sup>6</sup>, Ana C. C. Correia<sup>7</sup>

1. Estudante de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alagoas - UFAL; \*[julianderson.oliveira.bio@hotmail.com](mailto:julianderson.oliveira.bio@hotmail.com)
2. Estudante de pós-graduação (Doutorado) em Ciências da Saúde pela Universidade federal de Alagoas – UFAL
3. Professora/Pesquisadora- IQB/UFAL
4. Laboratório de Inflamação – Fiocruz
5. Laboratório de Inflamação – Fiocruz
6. Professor/Pesquisador do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS /UFAL)
7. Estudante de pós-graduação ( Pós-Doutorado) Fanut/UFAL

Palavras Chave: Cicatrização, Angiogênese, Diabetes Mellitus.

### Introdução

O Processo de cicatrização consiste em um evento dinâmico que leva a restauração da homeostasia tecidual após uma lesão de qualquer natureza. Didaticamente, este processo é dividido em três fases interdependentes e que se sobrepõe no tempo: (1) Fase inflamatória, (2) Fase proliferativa, (3) Fase de remodelamento.

Durante a fase proliferativa, o processo de angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) é essencial para o sucesso do processo de reparo, visto que esse evento desempenha um importante papel na disponibilidade de oxigênio, nutrientes e células sanguíneas no leito da ferida. Entretanto, na condição diabética este evento torna-se comprometido, e é um dos fatores que contribuem para a formação de feridas crônicas em pacientes portadores de diabetes. Portanto, dispor de fármacos que contribuam para o tratamento destas feridas mostra-se necessário.

Estudos prévios têm demonstrado que triterpenos aceleram a cicatrização de feridas. A friedelina, um triterpeno pentacíclico, já apresenta diversas atividades biológicas, como por exemplo, atividade antibacteriana e anti-inflamatória, porém não há, até o momento, estudos que comprovem sua capacidade cicatrizante na condição diabética.

Com isso, objetivou-se avaliar a atividade cicatrizante do triterpeno pentacíclico friedelina (FD) em lesões ulcerosas cutâneas em animais diabéticos induzidos por aloxana. Avaliando sua capacidade de interferir no processo de formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), assim como de modular a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS).

### Resultados e Discussão

Para avaliar o efeito da friedelina na contração da ferida, camundongos Swiss foram tornados diabéticos através da injeção de aloxana (65 mg/kg, i.v.). Após 21 dias, foi feita uma excisão cutânea no dorso dos animais e o tratamento diário com FD (1 x dia/11 dias). A contração da ferida (%) foi calculada com dados macroscópicos. Vale salientar que todos os protocolos experimentais foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFAL (CEUA/UFAL) com o número de certidão 016/2014.

Através deste ensaio, foi observado que o grupo DB (animais diabéticos) apresentou atraso no processo de

fechamento da ferida, quando comparado ao grupo NDB (animais não diabéticos). Entretanto, no grupo DB-FD (diabéticos tratados com FD) este fechamento foi acelerado ( $p < 0.001$ ). Esses dados evidenciam que a friedelina possui propriedades cicatrizantes em animais diabéticos, por acelerar o processo de contração da ferida.

Tendo em vista que a angiogênese é um importante evento no processo de reparo, objetivou-se aprofundar os estudos e analisar o efeito da friedelina neste evento. Para isso realizou-se a imunohistoquímica para a proteína CD31 das feridas (7 e 12 dias após a lesão). Foi observado que o grupo DB apresentou uma menor quantidade de vasos sanguíneos, quando comparado com o grupo NDB (animais não diabéticos). Estes dados corroboram com a literatura, mostrando que o processo de angiogênese é comprometido na condição diabética. O uso tópico da friedelina foi capaz de restaurar a densidade capilar ( $p < 0,001$ ) em todos os tempos avaliados.

O estresse oxidativo é reconhecido como um componente que contribui para as complicações do diabetes, incluindo o comprometimento do processo de angiogênese. Nesse racional, avaliou-se *in vitro*, o efeito da friedelina na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) por macrófagos. Nossos resultados revelaram que a friedelina reduziu a produção de ROS em macrófagos, uma importante célula envolvida com o processo de cicatrização.

### Conclusões

Nossos resultados demonstram que a friedelina se mostra como uma promissora alternativa terapêutica para tratar lesões cutâneas associadas ao diabetes, uma vez que este triterpeno acelerou o processo de cicatrização de feridas em animais diabéticos, sendo este efeito dependente, pelo menos em parte, de ações moduladoras do processo de angiogênese, bem como pela redução do estresse oxidativo.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio institucional da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, bem como aos órgãos de fomento: Capes, Fapeal e CNPq.