

2.10.01 - Farmacologia / Farmacologia Geral

EFEITO ANTIEDEMATOGÊNICO TÓPICO DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DAS CASCAS DE *Ximenia americana* L. NO EDEMA DE ORELHA INDUZIDO PELA INJEÇÃO INTRADÉRMICA DE HISTAMINA: POSSÍVEL MECANISMO DE AÇÃO

Maria Gabriely L. Silva^{1*}, Bruno Anderson Fernandes da Silva¹, Maria Rayane Correia de Olivera¹, Victor Afonso Pereira de Oliveira¹, Irwin Rose Alencar de Menezes²

1. Laboratório de Farmacologia e Química Molecular – LFQM; Universidade Regional do Cariri - URCA

2. LFQM-URCA - Departamento de Química Biológica / Orientador

Resumo:

A histamina atua em muitos processos fisiológicos celulares além de intervir nas reações alérgicas e na inflamação. Este estudo teve como objetivo avaliar uma possível atividade antiedematogênica tópica do extrato hidroetanólico de *X. americana* L. (HEXA) em modelos de edema de orelha induzidos pela injeção intradérmica de histamina. O HEXA demonstrou efeito antiedematogênico nas concentrações de 100 µg/orelha e 200 µg/orelha demonstrando uma inibição de 31,8% e 21,62%, respectivamente. Esses resultados demonstram um provável mecanismo de ação pela inibição de aminas vasoativas, como a histamina, garantindo um perfil de atividade semelhante a drogas que atuam ou modulam a produção de mediadores da inflamação.

Autorização legal: Os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri (Protocolo 82/2015).

Palavras-chave: Mecanismo de ação, histamina, edema de orelha.

Apoio financeiro: CNPQ

Introdução:

A pele proporciona uma interface entre o organismo e o ambiente externo, desempenhando seu importante papel funcional como uma barreira física de proteção e regulação da homeostase do corpo. No entanto, essa barreira de proteção encontra-se sujeita a diferentes estímulos nocivos (microrganismos patogênicos, raios ultravioletas, estresse oxidativo, estímulos mecânicos, físicos e químicos), servindo também como uma interface para a resposta inflamatória cutânea (Elias, 2007).

A exposição da pele a uma variedade de estímulos como radiação UV, microrganismos patogênicos, e outros estímulos endógenos

como uma atividade imunológica inadequada ou mal orientada, citocinas e diversas espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham um papel crítico no desenvolvimento de várias patologias inflamatórias da pele tais como psoríase, dermatite atópica e de contato alérgica (Kupper e Fuhlbrigge, 2004; Song et al., 2008; Emre et al., 2012). Estes eventos resultam na produção e liberação de diversos mediadores do processo inflamatório que são responsáveis pelas características fisiopatológicas deste processo. Dentre estes incluem-se as aminas vasoativas, metabólitos do ácido araquidônico, fator de agregação plaquetária, bradixinina, óxido nítrico, neuropeptídeos e citocinas (Coutinho, Muzinato e Costa, 2009).

As aminas vasoativas, como a histamina também desempenham uma ação importante durante o processo inflamatório cutâneo. Esta atua em muitos processos fisiológicos celulares através de uma sinalização parácrina, além de intervir nas reações alérgicas e na inflamação, sendo este um dos principais motivos dos mastócitos estarem localizados de maneira estratégica na microvasculatura dos tecidos que estão em contato com o meio externo, como a pele, os pulmões e intestinos (Rang et al., 2007; Silva e carvalho, 2004; Sherwood e Toliver-kinsky, 2004)

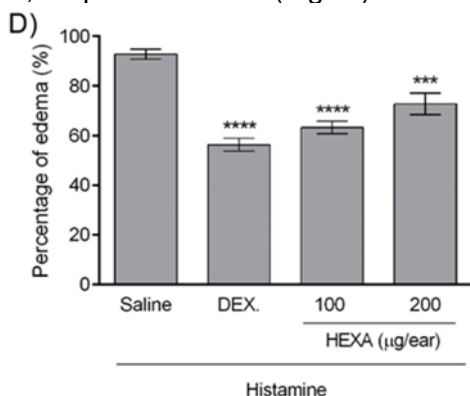
Pertencente à família Olacaceae a *Ximenia americana* L., conhecida popularmente como ameixa-brava, é uma espécie de planta pantopolista tropical com ocorrência silvestre no nordeste brasileiro podendo ser comumente encontrada na África, Índia, Nova Zelândia, América Central e América do Sul (Brasileiro et al., 2008). No Brasil, as suas cascas são utilizadas na medicina popular para o tratamento da lepra, malária, infecções da pele, hemorroidas e inflamações das mucosas, dor-de-cabeça, dermatites, cicatrização de feridas, antipirético (Souza et al., 2014)

Metodologia:

Camundongos (n= 6/grupo) foram anestesiados com cloridrato de cetamina 20 mg/kg (i.p.) e cloridrato de xilazina 10 mg/kg (i.p.). Em seguida, receberam pré-tratamento tópico com 20 µL de salina, dexametasona 80 µg/orelha e HEXA nas doses 100 e 200 µg/orelha. Após 1h, um volume de 5 µL de uma solução de histamina (100 mg/mL diluída em salina), foi administrado intradermicamente, na região ventral da orelha direita dos camundongos com o auxílio de uma agulha hipodérmica 29 G, enquanto que a orelha esquerda recebeu o mesmo volume de veículo salina, também intradermicamente. O edema foi avaliado após 2h da injeção da solução de histamina (Brand et al, 2002).

Resultados e Discussão:

A dexametasona (DEX.) foi utilizada como controle positivo. O HEXA nas concentrações de 100 µg/orelha e 200 µg/orelha demonstrou uma inibição de 31,8% e 21,62%, respectivamente. (Fig. D)



O HEXA demonstrou redução significativa do edema de orelha induzido pela injeção intradérmica de histamina. Cruz et al. (2008) em seu trabalho demonstraram que a quercitrina, constituinte principal presente na sua substância teste, possui efeito antialérgico, esta ação pode estar relacionada com a diminuição da produção de anticorpos IgE específicos, eosinofilia reduzida, e redução da síntese de IL-5 e TNF- α e por demonstrar que a sua substância teste, em ensaios *in vitro*, pode reduzir a degranulação de mastócitos e consecutivamente a liberação de histamina.

Conclusões:

O estudo demonstrou o efeito antiedematogênico relevante do HEXA no edema de orelha induzido por histamina, o que viabiliza a sua aplicação em doenças inflamatórias da pele.

Referências bibliográficas

BRASILEIRO, M. T., EGITO, A. A., LIMA, J. R., RANDAU, K. P., PEREIRA, G. C., E NETO, P. J. R. *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. **Revista Brasileira Farmácia**, v. 89, n. 2, p. 164-7, 2008

COUTINHO, MARCELA AS; MUZITANO, MICHELE F.; COSTA, SÔNIA S. FLAVONOIDES: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-256, 2009.

CARVALHO, J.C.T., Fitoterapicos e anti-inflamatório: Aspectos químicos, farmacológico e aplicações terapêuticas, p. 79-100. Editora **Tecmedd**. São Paulo.

CRUZ, E. A.; DA-SILVA, S. A. G.; MUZITANO, M. F.; SILVA, P. M. R.; COSTA, S. S., & ROSSI-BERGMANN, B. Immunomodulatory pretreatment with *Kalanchoe pinnata* extract and its quercitrin flavonoid effectively protects mice against fatal anaphylactic shock. **International immunopharmacology**, v. 8, n. 12, p. 1616-1621, 2008.

ELIAS, Peter M. The skin barrier as an innate immune element. In: **Seminars in immunopathology**. Springer-Verlag, 2007. p. 3-14

EMRE, S.; METIN, A.; DEMIRSEREN, D. D.; AKOGLU, G.; OZTEKIN, A.; NESELIOGLU, S.; EREL, O. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. **Archives of dermatological research**, v. 304, n. 9, p. 683-687, 2012.

KUPPER, THOMAS S.; FUHLBRIGGE, ROBERT C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, n. 3, p. 211-222, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M.M; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 6 ed., 2007

SONG, H. Y.; LEE, J. A.; JU, S. M.; YOO, K. Y.; WON, M. H.; KWON, H. J., & PARK, J. Topical transduction of superoxide dismutase mediated by HIV-1 Tat protein transduction domain ameliorates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced inflammation in mice. **Biochemical pharmacology**, v. 75, n. 6, p. 1348-1357, 2008.

SOUZA, R. K. D.; DA SILVA, M. A. P.; DE MENEZES, I. R. A.; RIBEIRO, D. A.; BEZERRA, L. R., E DE ALMEIDA SOUZA, M. M. Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 157, p. 99-104, 2014.

SHERWOOD, E.R e TOLIVER-KINSKY, T. **Mechanisms of the inflammatory response. Best Practice & Research Clinical Anesthesiology**. v. 18 (3), p. 385-405, 2004.