

AValiação DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA CRÔNICA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DAS CASCAS DE *Ximenia americana* L.

Maria Rayane Correia de Oliveira^{1*}, Bruno Anderson Fernandes da Silva², Victor Afonso Pereira de Oliveira², Maria Gabriely de Lima e Silva², Irwin Rose Alencar Menezes³

1. Estudante de Pós-graduação da Universidade Regional do Cariri- URCA

2. Estudante de IC da URCA

3. URCA- Departamento de Química Biológica/ Orientador

Resumo:

A pele proporciona isolamento e proteção entre o organismo e o ambiente externo contra diversos estímulos nocivos, servindo também como uma interface para diversas reações inflamatórias, onde os produtos naturais têm sido empregados como uma das alternativas de tratamento das mesmas. A *Ximenia americana* L., conhecida popularmente como ameixa-brava, é utilizada na medicina popular para tratar infecções da pele, inflamações das mucosas e cicatrização de feridas.

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar uma possível atividade antiedematogênica crônica do extrato hidroetanólico das cascas de *X. americana* L. (HEXA) no modelo de edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton. As concentrações de 100 µg/orelha e 200 µg/orelha foram tomadas como padrão, demonstrando efeito em 61,62% e 48,74% de inibição do edema, respectivamente. O HEXA demonstrou efeito no modelo testado, agregando valor anti-inflamatório às cascas dessa espécie vegetal.

Autorização legal: A coleta do material botânico foi autorizada pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), sob o número 6053142. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Experimentação e Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri (Protocolo 82/2015)

Palavras-chave: *Ximenia americana*; Edema; Antiedematogênico.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES e FUNCAP.

Introdução:

O processo inflamatório nos tecidos gera uma série de mediadores como as aminas vasoativas, metabólitos do ácido araquidônico, fator de agregação plaquetária, bradicinina, óxido nítrico, neuropeptídeos e citocinas, os quais agem com diferentes células e são responsáveis pela característica fisopatológica da inflamação (Coutinho, Muzinato e Costa, 2009; Maldini et al., 2009). Glicocorticoides, anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroides são geralmente utilizados para modular a produção desses mediadores do processo inflamatório, porém estes fármacos têm demonstrado algumas limitações, visto que eles podem apresentar efeitos secundários indesejáveis, além de não demonstrar eficácia em todos os casos (Davies et al., 2006; Schoepe et al., 2006).

Em se tratando de plantas empregadas popularmente para a terapêutica dos processos inflamatórios da pele, a riqueza florística do território brasileiro, contribui para a elucidação de novas moléculas bioativas e para a produção de novos fármacos anti-inflamatórios (Coutinho, Muzinato e Costa, 2009)

A *Ximenia americana* L., conhecida popularmente como ameixa-brava, é uma espécie de planta com ocorrência silvestre no nordeste brasileiro. 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 e antipirético (Souza et al., 2014).

Na literatura científica não há relatos à cerca do efeito antiedematogênico crônico do extrato hidroetanólico das cascas de *Ximenia americana* L. Dessa forma, considerando o uso entnofarmacológico da ameixa-brava, o presente estudo busca um possível efeito antiedematogênico crônico, através dos

modelos *in vivo* de inflamação crônica em camundongos.

Metodologia:

As cascas de *Ximenia americana* L. foram coletadas em uma área de Caatinga, no sítio Lambedor, localizado no município de Farias Brito, Estado do Ceará, Brasil. Uma amostra contendo folhas, flores e frutos foi utilizada para identificação, e depositados no Herbário Caririense Dárdano de Andrade-Lima (HCDAL) sob o número 10.976. Para a realização do protocolo experimental foram utilizados camundongos *Swiss* (*Mus musculus*) machos e fêmeas, com peso variando entre 25-35g mantidos em caixas de propileno, sob condições controladas em temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo de claro-escuro de 12h, recebendo água e ração *ad libitum* (Labina, Purina®).

Os animais foram divididos em um grupos (n=6) e submetidos à aplicação tópica de óleo de cróton 5% (v/v) em acetona nas orelhas direitas e 20 μL do veículo acetona nas orelhas esquerdas em dias alternados durante 9 dias. No 5º dia de experimentação, os animais receberam tratamento (via tópica - 20 μL) com salina, dexametasona 80 $\mu\text{g}/\text{orelha}$ e HEXA nas cocentrções 100 e 200 $\mu\text{g}/\text{orelha}$ até o 9º dia de experimentação. Ambas as orelhas de cada animal foram mensuradas diariamente com uso de paquímetro digital durante todo o período do teste. Após 9 dias, os animais foram eutanasiados e suas orelhas retiradas em discos de 6 mm de diâmetro (com perfurador de couro metálico) e pesadas em balança analítica (Stanley et al., 1991).

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). A comparação entre grupos foi avaliada por análise unidirecional da variância (ANOVA) seguida por Student-Newman - Keuls ou por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Bonferroni (medidas repetidas) quando apropriado. Valores de $p < 0,05$ foram aceitos como estatisticamente significativo.

Resultados e Discussão:

A)

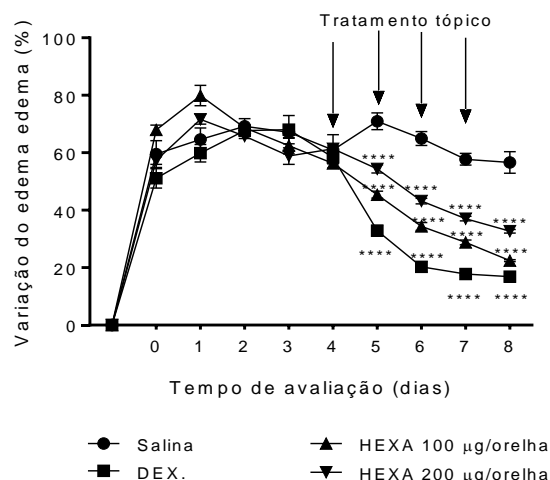


Gráfico A: Demonstra a curva tempo-resposta do edema de 0 a 8 dias.

B)

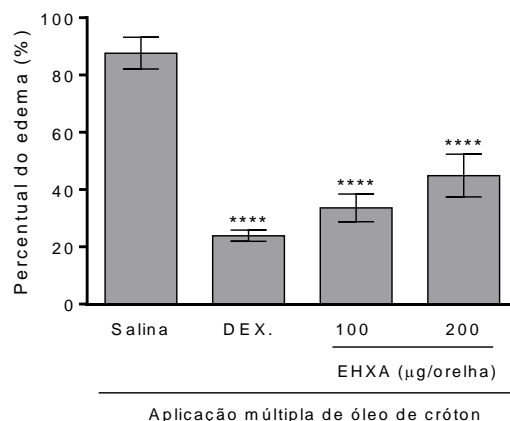


Gráfico B: Demonstra o percentual do peso do edema no 8º dia.

O HEXA nas concentrações utilizadas foi eficaz na redução do edema (Gráfico A), apresentando uma inibição de 61,62% e 48,74%, nas respectivas concentrações testadas (Gráfico B). O modelo de edema de orelha induzido pela aplicação múltipla de óleo de cróton (modelo crônico) produz um intenso edema, hiperplasia epidérmica, intensa infiltração neutrofílica e de células mononucleares fagocíticas, proliferação de células T (CD_{4+} e CD_{8+}) e estresse oxidativo (Stanley et al., 1991; Ho et al., 2007).

Assim, a atividade do HEXA pode estar relacionada com o seu composto majoritário, a quercetina, que acordo com os estudos de Ding et al. (2009) possui atividade antioxidante

tanto *in vitro* como *in vivo*, e esse efeito pode impedir a ativação das MAPK (Proteína-quinase ativada por mitógeno) e de fatores de transcrição, incluindo ativador de proteína (AP-1) e NF- κ B (Fator nuclear kappa B) que exercem efeito na cascata de citocinas.

Conclusões:

O EHXA demonstrou atividade antiedematogênica frente ao modelo de edema de orelha induzido pela aplicação múltipla de óleo de cróton. Porém, novos estudos devem ser realizados para comprovar a atividade dos seus constituintes frente ao modelo testado.

Referências bibliográficas

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.

Davies, N.M., Reynolds, J.K., Underberg, M.R., Gates, B.J., Ohgami, Y., Vega-Villa, K.R., 2006. Minimizing risks of NSAIDs: cardiovascular, gastrointestinal and renal. **Expert Review of Neurotherapeutics** 6, 1643–1655.

Ding, M., Zhao, J., Bowman, L., Lu, Y., Shi, X. Inhibition of AP-1 and MAPK signaling and activation of Nrf2/ARE pathway by quercitrin. **International journal of oncology**, v. 36, n. 1, p. 59-67, 2010.

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.; e 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.

Ho, Y. H.; Lai, C. S; Liu, H. I.; Ho, S. Y.; Tai, C.; Pan, M. H.; Wang, Y. J. Dihydrolipoic acid inhibits skin tumor promotion through anti-

inflammation and anti-oxidation. **Biochemical Pharmacology**, v. 73, p. 1786-1795, 2007.

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.

M. Maldini.; S. Sosa.; P. Montoroa.; Giangaspero, M.;J. Balickc.; C. Pizaa.; R. Della Loggia. Screening of the topical anti-inflammatory activity of the bark of *Acacia cornigera* Willdenow, *Byrsonima crassifolia* Kunth, *Sweetia panamensis* Yakovlev and the leaves of *Sphagneticola trilobata* Hitchcock. **Journal of Ethnopharmacology**, v,122, p. 430-433, 2009.

Stanley, P. L., Steiner, S., Havens, M., & Tramposch, K. M. Mouse skin inflammation induced by multiple topical applications of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 4, n. 4, p. 262-271, 1991.