

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTEDEMATOGÊNICA SISTÊMICA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DAS CASCAS DE *Ximenia americana* L

Maria Neyze Martins Fernandes¹, Maria Rayane Correia de Oliveira² Bruno Anderson Fernandes da Silva¹, Victor Afonso Pereira de Oliveira¹, Maria Gabriely de Lima e Silva¹, Irwin Rose Alencar Menezes³

1. Estudante de IC da Universidade Regional do Cariri- URCA

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

3. Departamento de Química Biológica/ Orientador

Resumo: Objetivou-se avaliar a atividade antiedematogênica sistêmica do extrato hidroetanólico das cascas de *Ximenia americana* L. no edema de pata induzido por carragenina em camundongos *Swiss*, machos e fêmeas, divididos em 5 grupos, e pré-tratados por via oral com salina 0,9%, indometacina 25 mg/kg e grupos HEXA pré-tratados com as doses de 50, 100 e 25 mg/kg. Após 1h os animais receberam uma injeção intraplantar de carragenina 1% (20 µL) diluída em salina 0,9% (p/v) nas patas direitas e veículo salina nas patas esquerdas e os volumes das patas foram avaliados imediatamente antes (V_0), e a nos tempos de 60, 120, 180, 240 e 300 min após a injeção de carragenina (V_t) por pletismômetro. Onde todas as doses testadas, demonstraram percentuais de inibição satisfatórios em todas as horas de avaliação. Sendo a dose de 50 mg/kg a mais efetiva, inibindo no tempo de 180 minutos em 73,32% o edema. Concluindo que o EHXA demonstrou efeito antiedematogênico sistêmico neste modelo.

Autorização legal: Registros de autorização: CEUA/URCA (Protocolo 82/2015) e o ICMBio: (6053142)

Palavras-chave: *Ximenia americana*; Inflamação; edema.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FUNCAP.

Introdução: A inflamação é a resposta do corpo a estímulos estranhos. Essa resposta, trata-se de um mecanismo de defesa, cuja principal função é destruir o agente causador do processo, seja ele de origem endógena ou exógena, reparando o tecido lesado através de alterações vasculares e celulares, regulando assim a homeostase do corpo. O processo inflamatório pode ocorrer de forma aguda ou crônica, e durante essa resposta são produzidas substâncias químicas que atuam como indutores de mecanismos bioquímicos e moleculares que levam a fisiopatologia do processo e caracterizam as manifestações clínicas [1,2].

Os mediadores químicos inflamatórios como, a histamina, derivados do ácido araquidônico (AA), quimiciocinas e citocinas, atuam através de receptores em células-alvo de diferentes tipos de organismo, na qual são responsáveis pela migração de células específicas para a resposta inflamatória, como os leucócitos e a exsudação [3].

Alguns sinais são clássicos da inflamação e compreende o calor, rubor, edema, dor e perda da função. O edema é definido como acúmulo de líquido no espaço intertissular e a sua formação é um dos sinais mais estudados na pesquisa pré-clínica para a elucidação de novos medicamentos anti-inflamatórios [4].

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antiedematogênica sistêmica do extrato hidroetanólico das cascas de *Ximenia americana* L. (EHXA) no edema de pata induzido por carragenina em camundongos.

Metodologia: Foram utilizados camundongos *Swiss* machos e fêmeas (25-35g) obtidos a partir do Biotério da Universidade Regional do Cariri – URCA, Ceará, Brasil. Eles foram alojados em condições ambiente controlada (22° C, 12h ciclo claro-escuro) com livre acesso a água e ração (Purina, São Paulo, Brasil). Os animais foram mantidos em gaiolas apropriadas, com pisos elevados para evitar a

coprofagia. Os protocolos experimentais estão em conformidade com as diretrizes éticas da Comissão de Experimentação em Uso de Animais (CEUA) da URCA.

Edema de pata induzido por carragenina. Camundongos foram divididos em 5 grupos (n=6), e pré-tratados por via oral (v.o.) com salina 0,9% (controle negativo), indometacina 25 mg/kg (v.o.) (controle positivo) e grupos HEXA pré-tratados com as doses de 50, 100 e 25 mg/kg (v.o.). Após 1h do pré-tratamento os animais receberam uma injeção intraplantar de carragenina 1% (20 µL) diluída em salina 0,9% (p/v) nas patas direitas e veículo salina nas patas esquerdas e os volumes das patas foram avaliados imediatamente antes (V_0), e a nos tempos de 60, 120, 180, 240 e 300 min após a injeção de carragenina (V_t) por pletismômetro (Insight®). O efeito antiedematogênico das substâncias foi calculado com a porcentagem de inibição do edema relativo ao volume da pata do controle negativo utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ inibição do edema} = \frac{(V_t - V_0)_{\text{controle}} - (V_t - V_0)_{\text{tratado}}}{(V_t - V_0)_{\text{controle}}} \times 100\%$$

Resultados e Discussão: O EHXA nas doses testadas, demonstraram efeito antiedematogênico significativo, demonstrando percentuais de inibição satisfatórios em todas as horas de avaliação. A partir do pico do edema, no tempo de 180 minutos, as doses de 50, 100 e 200 mg/kg demonstraram inibição do edema de: 73,32%, 58,07% e 23,94%, respectivamente. No tempo de 240 minutos, os valores foram de 68,47%, 60,02% e 17,17%, e no último momento os valores foram de 66,27%, 61,06% e 15,37%, respectivamente. O gráfico 1 demonstra a variação do edema em todos os tempos de experimentação e o gráfico 2 demonstra o peso das patas ao final do experimento.

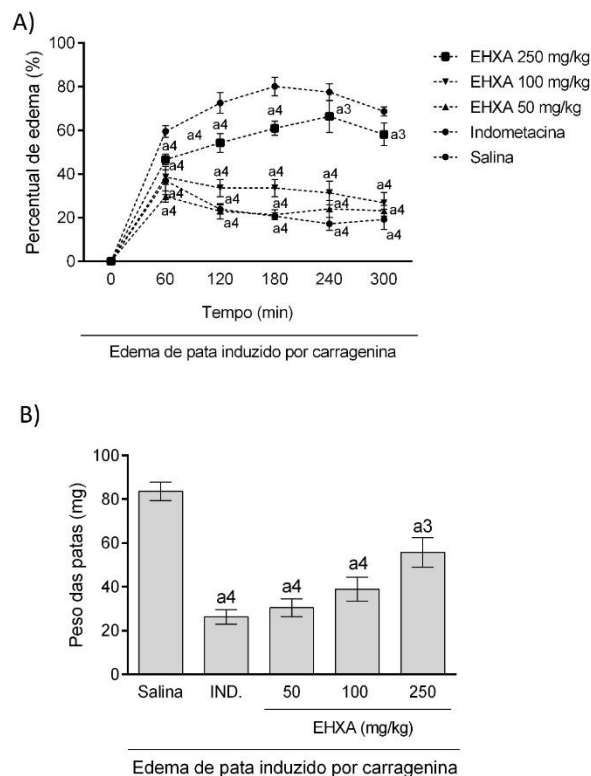


Figura 1: Edema de pata induzido pela injeção intra-plantar de carragenina. A indometacina (IND) foi utilizada como controle positivo. Em A) O gráfico mostra a curva tempo-resposta do EHXA em diferentes tempos. Em B) O gráfico mostra os pesos das patas após o final da avaliação por pletismometria. Análise estatística: one-way ANOVA seguido do teste Student Newman-Keuls (n = 6/grupo) e two-way ANOVA seguido do teste de Bonferroni. a3: ***p < 0,001 e a4: ****p < 0,0001 quando comparados ao grupo salina.

O modelo de edema de pata induzido por carragenina é amplamente utilizado nas pesquisa pré-clínica para a elucidação de novos medicamentos anti-inflamatórios. A carragenina induz um processo inflamatório bifásico: um inicial relacionado com a liberação de histamina, serotonina, bradicinina, substância P, respectivamente; e outro secundário (fase tardia, após 2 horas) sustentando o edema através da liberação de prostaglandinas, óxido nítrico e citocinas pela infiltração de células granulócitos [5, 6].

Ximènia Americana L. é uma espécie de arbusto de ampla distribuição geográfica, com diversas propriedades biológicas já comprovadas, dentre elas antimicrobiana, antioxidante, anti-fúngica e anti-inflamatória [7,8].

Olabissi et al. (2011) em seu trabalho com o extrato hidroetanólico das cascas de *X. americana* L. demonstrou resultados semelhantes aos nossos. A explicação para tais resultados, é devido aos constituintes químicos presente em sua composição, estes podem contribuir para a resposta antiedematogênica de forma sinérgica, modulando ou inibindo os mediadores químicos da resposta edematogênica [8].

Conclusões: O EHXA demonstrou efeito antiedematogênico sistêmico no modelo de edema de pata induzido por carragenina, porém torna-se necessário novos ensaios farmacológicos para a veracidade dessa possível resposta anti-inflamatória e seu possível mecanismo de ação.

Referências bibliográficas

[1] N. Jancso, Inflammation and the inflammatory mechanisms, *J. Pharm. Pharmacol.* 13 (1961) 577e594.

[2] T.B. Levine, A.B. Levine, *Inflammation, Metab. Syndr. Cardiovasc. Dis.* Second ed. (2012) 192e227.

[3] C.A. Feghali, T.M. Wright, Cytokines in acute and chronic inflammation, *Front. Biosci.* 2 (1997) d12ed26.

[4] Coelho, Eduardo Barbosa. "Mecanismos de formação de edemas." *Medicina (Ribeirao Preto. Online)* 37.3/4 (2004): 189-198.

[5] Di Rosa, Ml, J. P. Giroud, and D. A. Willoughby. "Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine." *The Journal of pathology* 104.1 (1971): 15-29.

[6] Gilligan, James P., et al. "Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P." *Inflammation* 18.3 (1994): 285-292.

[7] Brasileiro, Mariana Trycia, et al. "Ximenia americana L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica." *Revista Brasileira de Farmácia* 39 (2008): 164-167.

[8] Olabissi, Onifade Al-fattah, et al. "Acute toxicity and anti-inflammatory activity of aqueous ethanol extract of root bark of Ximenia americana L.(Olacaceae)." *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5.7 (2011): 806-811.