

# AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-ARTRÍTICA DE EXTRATOS DA FOLHA DE *CENOSTIGMA MACROPHYLLUM* NA PATA TRASEIRA DIREITA DE *RATTUS NORVEGICUS* VAR. *WISTAR*

Ben-Hur Lincoln Machado Nunes (Bolsista do PIBIC/CNPq), Mauro Furtado Cavalcanti (colaborador, Mestrando em Farmacologia CCS/UFPI), Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida (Orientadora, Departamento de Bioquímica e Farmacologia - UFPI)

## 1.0. Introdução

A Doença Reumatóide é uma doença auto-imune com grande importância sócio-econômica e epidemiológica. Ela apresenta várias manifestações articulares e extra-articulares (pulmonar, ocular, cutânea, vasos), assim precisa ser identificada e tratada precocemente. Várias drogas foram desenvolvidas, mas nenhuma apresenta caráter curativo, apenas paliativo, além dos diversos efeitos colaterais. A *Cenostigma macrophyllum*, popularmente conhecida como caneleiro, apresenta uma miríade de usos na medicina popular, dentre eles anti-inflamatório. Em virtude desse respaldo e do fácil acesso pela população geral, este estudo objetiva avaliar os efeitos de tal planta sobre a artrite induzida em *Rattus norvegicus*.

## 2.0. Metodologia

Ratas fêmeas da espécie *Rattus norvegicus* Var. *Wistar*, foram submetidas à administração de Adjuvante Conjugado de Freund (ACF) na base da cauda, e 21 dias depois, foram submetidas à administração de ACF na articulação tibiotársica direita. Após isso os animais foram divididos em 6 grupos (6 animais cada) e tratados por via oral: Controle, recebeu soro fisiológico; DEXA, recebeu dexametasona 0,4 mg/kg; INDO, indometacina 3 mg/kg; FHACM 50, fração hidroalcoólica 50 mg/kg; FHACM 100, fração 100 mg/kg; FHACM 200, fração 200 mg/kg. Ainda no mesmo dia, todos os animais tiveram o limiar de dor e edema de suas patas direitas medidos por Randall e Paquímetro digital respectivamente; 6 mensurações a cada hora após a administração. Após o dia 21 todos os grupos receberam doses orais diárias das respectivas drogas, realizando-se uma mensuração de edema e limiar de dor cada 3 dias.

## 3.0. Resultados

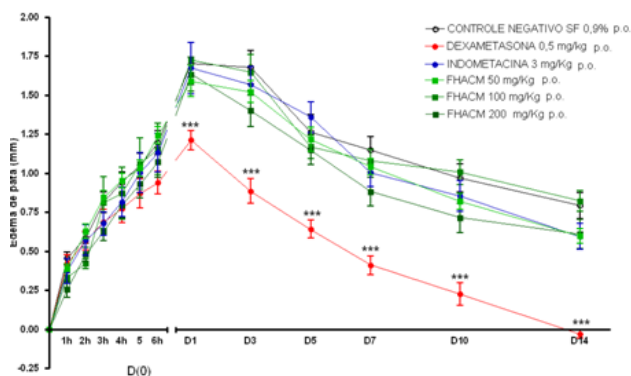


Figura 1.0. Edema da pata traseira direita (em unidades de mm) de fêmeas de *Rattus norvegicus* Var. *Wistar* medidos por paquímetro digital Digipress®.

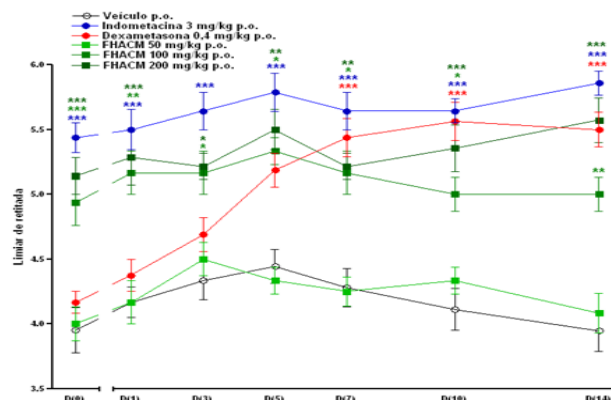


Figura 3.0. Limiar da dor da pata traseira direita (em unidades de grama) de fêmeas de *Rattus norvegicus* Var. *Wistar* medidos através do método de compressão de acordo com Randall e Selitto, 1957.

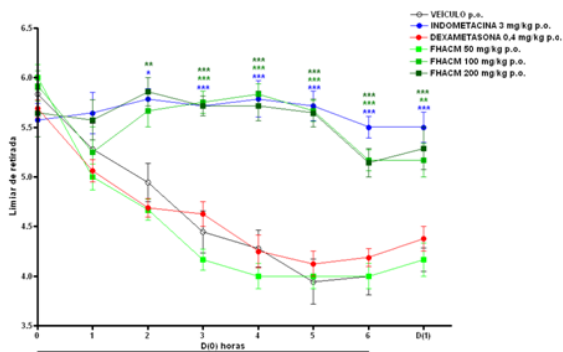


Figura 2.0. Limiar da dor da pata traseira direita (em unidades de grama) de fêmeas de *Rattus norvegicus* Var. *Wistar*, medidos através do método de compressão de acordo com Randall e Selitto, 1957.

#### 4.0. Discussão

Como se pode perceber o experimento realizado avalia dois momentos: um agudo (correspondente ao dia “zero”) e um crônico (correspondente aos dias 1 ao 14) (Figura 1.0). A inflamação apresenta quatro características básicas como edema, calor, rubor e dor (CARVALHO, LEMÔNICA, 1998). Cada uma dessas características apresenta uma miríade de mecanismos fisiopatológicos que os sustenta, podendo então um fármaco anti-inflamatório atuar por diversas vias. Admite-se que o mecanismo anti-inflamatório agudo da dexametasona, um corticosteróide, reside na inibição da enzima fosfolipase  $A_2$ , a qual é a principal responsável pela formação de prostaglandinas e congêneres (CARVALHO, LEMÔNICA, 1998). A outra droga, a indometacina, a qual possui mecanismos já sedimentados na literatura, atua através da inibição da enzima ciclooxigenase, inibindo a síntese de prostaglandinas. Esta também apresentou valores de edema baixos durante as primeiras horas da experimentação, mostrando que a dexametasona possui eficácia frente ao edema inflamatório agudo. O grupo que recebeu a Fração Hidroalcoólica de *Cenostigma macrophyllum* (FHACM) apresentou valores de edema menores com doses maiores, sendo a dose de 200 mg/kg a mais eficaz, assim pode-se dizer que tal composto possui efeito dose-dependente. A partir do exposto pode-se entender o porquê dos grupos com dexametasona, indometacina e FHACM 200 terem se mostrado mais eficazes na diminuição do edema durante as seis primeiras horas da experimentação (fase aguda) (Figura 1.0).

A avaliação da fase aguda do limiar da dor (Figura 2.0) segue uma abordagem semelhante à discutida para o edema (apesar dos mecanismos estarem relacionados com sensibilização central e periférica de vias neuronais) (ROCHA, 2007). Assim entende-se porque a indometacina e a FHACM 200 apresentaram valores de limiar maiores que o grupo controle. Um fato curioso foi o da eficácia da FHACM 100 na diminuição da dor inflamatória, sendo tão eficaz quanto a indometacina; não tendo a dose de 50 mg/kg o mesmo comportamento. A dexametasona, por sua vez, não se mostrou um analgésico muito eficaz a curto prazo, com “analgesia” comparável ao grupo controle.

A avaliação da fase crônica do edema e dor (Figura 1.0 e Figura 3.0), também segue um raciocínio semelhante ao apresentado anteriormente. A diferença está nos mecanismos fisiológicos de sustentação da inflamação, pois durante esta fase já há a participação mais evidente de células,

agentes oxidantes, enzimas, citocinas, dentre outras substâncias que chegam a caracterizar a imunopatologia da artrite reumatóide. A droga mais eficiente na diminuição do edema crônico foi a dexametasona, chegando até mesmo a causar uma diminuição do diâmetro da articulação tíbio-társica dos animais que a receberam (Figura 1.0). Portanto, a dexametasona foi capaz de reverter o edema. A dexametasona também foi capaz de aumentar o limiar da dor inflamatória durante a fase crônica, sendo comparável a indometacina (Figura 3.0). Entende-se isso através da sua capacidade de diminuição do próprio evento inflamatório crônico. Assim, com base no exposto, a dexametasona parece reverter a atividade inflamatória induzida por ACF.

A ineficiência da indometacina sobre o edema na fase crônica (dias 1 a 14 da experimentação) (Figura 1.0), mostra que os anti-inflamatórios não-hormonais (AINH) não atuam tão eficazmente sobre o mecanismo imunocelular de base da artrite reumatóide (CAI, 2007), porém apresentam bom efeito com relação a dor, percebida através do aumento do limiar de dor da pata do animal (Figura 3.0). FHACM apresentou eficácia intermediária entre a indometacina e a dexametasona, pois na dose de 200 mg/kg, foi capaz de diminuir a dor e o edema induzido por ACF durante a fase crônica (Figura 1.0 e Figura 3.0). Assim, de acordo com o apresentado, a FHACM possui atividade mais propriamente antinociceptiva do que anti-inflamatória no aspecto crônico, não servindo como controlador ou reversor do mecanismo imunopatológico de base, o que não ocorreu da mesma forma com as doses de 50 e 100 mg/kg.

## **5.0. Conclusão**

A FHACM apresenta atividade antinociceptiva aguda e crônica (dose-dependente) comparável aos anti-inflamatórios não-hormonais como a indometacina, mas não possui efeitos anti-edematogênicos suficientes para ser utilizada na reversão ou diminuição da progressão do quadro inflamatório da Artrite Reumatóide, diferente da dexametasona.

## **6.0. Apoio: NPPM/UFPI e PROCAD-CAPES**

## **7.0. Referências Bibliográficas**

CAI, et al. Supression of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by QFGJS, a preparation from an anti-arthritic Chinese herbal formula. **Journal of Ethnopharmacology**, 110 (2007) 39-48.

CARVALHO WA, LEMÔNICA L, Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammatory Pain. Peripheral Modulation and Therapeutic Advances. **Revista Brasileira de Anestesiologia** 48 (1998) 137 – 158.

ROCHA, et al, Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. **Rev Bras Anestesiol**, 57 (2007) 94-105.

**Palavras Chave:** *Cenostigma macrophyllum*. Fração Hidroalcoólica. Anti-inflamatório.