

Efeitos do extrato etanólico da *Gomphrena celosioides* na inflamação articular induzida por zymosan

Mayara C. Fernandes* (IC)¹, Rafael S. Maris (IC)², Luis Fernando Benitez Macorini (PG)¹, Candida A. L. Kassuya (PQ)¹, Dayanna I. A. Gelves (PQ)³, Marcos J. Salvador (PQ)³

¹ Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde; ² Centro Universitário da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde; ³ Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.
E-mail: mayaracristinafer@gmail.com

RESUMO

Propriedades medicinais de plantas utilizadas pela população leiga têm sido alvo de pesquisas científicas historicamente. Neste cenário, encontra-se a planta *Gomphrena celosioides*, pertencente à família Amaranthaceae, a qual é utilizada pela população com diversos propósitos. Assim, indica uma potencial presença de metabólitos secundários no extrato dessa planta, com propriedades efetivas sobre processos inflamatórios. Tendo em vista o processo fisiopatológico de inflamação crônica de articulações, culminando em prejuízo da qualidade de vida do paciente e muitas vezes incapacidade laboral permanente, o presente estudo busca avaliar a atividade antiartrítica do extrato etanólico da *G. celosioides* (EEGC). Para tanto, foi utilizado como indutor de inflamação articular o zymosan e os camundongos foram divididos em quatro grupos: grupo naive, grupo controle (solução salina 0,9%, po), tratados com EEGC (300 mg / kg, po) e tratados com dexametasona (1 mg / kg, sc), sendo avaliado a inibição de migração leucocitária e hiperalgesia. O estudo mostrou potencial efetivo de ação antiartrítica do (EEGC).

Palavras-chave: Artrite, *Gomphrena celosioides*, Extrato de planta, Plantas de uso popular.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas para fins medicinais é uma prática histórica na humanidade, a qual instiga o desenvolvimento de pesquisas a fim de verificar possíveis metabólitos secundários presentes nessa vegetação. Nesse contexto, destaca-se a *Gomphrena celosioides* (GC), uma planta perene pertencente à família Amaranthaceae que está presente na América, Austrália, Indo-Malásia e algumas regiões da África, sendo diversas espécies empregadas empiricamente no tratamento de infecções brônquicas, diarreia, malária, analgesia, tônico e diurético. Alguns estudos sobre efeitos do extrato de GC já foram realizados, por exemplo, mostrando a sua eficácia como gastroprotetor, diurético, antimicrobiano, antihelmíntico e antifúngico (DE PAULA VASCONCELOS et al, 2017) (DOSUMU et al, 2010) (OLUWABUNMI; ABIOLA, 2015) (Pomilio et al, 1992). Frente ao potencial medicinal dessa planta, esse estudo buscou verificar a ação do extrato etanólico da *G. celosioides* (EEGC) sobre inflamações articulares.

A relevância de tal estudo se baseia na prevalência crescente desse quadro clínico, seja devido o aumento da expectativa de vida da população resultando no crescimento de pessoas portadoras de doenças crônicas como Artrite Reumatóide, ou devido às

epidemias alarmantes de arboviroses, como Febre Chikungunya. Assim, faz-se necessário a busca por novas alternativas de tratamento, pois sabe-se que a artrite gera dores de forte intensidade, comprometendo a qualidade de vida do paciente, sendo por vezes incapacitante (ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014) (KOHLENER et al, 2018).

A artrite pode ser de acometimento agudo ou crônico, com causas variadas como doença autoimune e infecções, porém sempre estando presentes os sinais cardinais da inflamação: calor, rubor, edema dor e perda da função através de rigidez articular. Esses sinais são resultados da fisiopatologia do processo inflamatório, pela ação de leucócitos, imunidade inata e citocinas que promovem a permanência desse estado inflamado (LONG et al, 2013). Dessa forma, para induzir a inflamação articular, fez-se o uso de zymosan. Além disso, para verificar a efetividade da EEGC foram analisados os aspectos de grau de migração leucocitária para a articulação e hiperalgesia mecânica.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a avaliação de atividade antiartrítica da *G. celosioides* foi induzida a inflamação na cavidade do joelho direito de camundongos *Swiss* fêmeas utilizando zymosan. Esse reagente, zymosan, consiste em paredes de levedura que é amplamente utilizado há muitos anos em pesquisas de inflamação e imunologia. Sua capacidade de simular a inflamação artrítica já foi descrita em estudos anteriores, sendo baseada em um modelo de resposta imunológica celular dependente de linfócitos T CD4+ Th1, com algumas alterações imunológicas, bioquímicas, citológicas e histológicas semelhantes a Artrite Reumatóide (RAMOS, 2000). Inicialmente, os camundongos foram divididos em quatro grupos e receberam o respectivo tratamento: grupo naive (basal), controle (solução salina 0,9%, p.o), grupo de controle positivo (DEXA, Dexametasona 1 mg / kg, sc) e EEGC (300 mg / kg, p.o). Uma hora após o tratamento, foi aplicado através do ligamento patelar na cavidade do joelho direito, por injeção intra-articular, o zymosan (200 µg / 10 µL de solução salina estéril). A hiperalgesia mecânica foi avaliada após 3 e 4 horas da aplicação do zymosan e a análise da migração leucocitária foi realizada no exsudato intra-articular do joelho. Os animais foram submetidos à eutanásia na sexta hora após a indução da artrite. A cavidade intra-articular foi lavada duas vezes com 5 µL de PBS / EDTA (pH 7,4), e o exsudato foi coletado por aspiração e diluído para leucócitos.

Ressalta-se que o projeto foi primeiramente submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA da Universidade Federal da Grande Dourados –

UFGD, sob protocolo de nº 06/2018 e a coleta da espécie medicinal foi autorizada pelo SisGen sob protocolo nº A87CFEB.

Os dados são apresentados como a média \pm SEM (erro padrão da média). As diferenças entre as médias foram avaliadas por análise de variância (ANOVA), seguida do teste post hoc de Newman-Keuls, utilizando o software GraphPad Prism. As diferenças estatísticas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No modelo de inflamação articular induzida por zymosan foi verificado que o tratamento com EEGC na dosagem de 300 mg/kg promoveu redução de migração de leucócitos em relação ao grupo controle com inibição máxima de $81 \pm 4\%$ (Figura 1). Quanto a hiperalgesia, apesar de 3 horas após a administração do EEGC não haver inibição significativa (figura 2A), após 4 horas resultados significativamente estatísticos foram obtidos, revelando uma inibição em torno de $52 \pm 3\%$ em relação ao grupo controle (figura 2B). Esses resultados sugerem que o potencial de inibição da hiperalgesia provocada pelo EEGC (300mg/kg), requer um tempo maior para produzir uma efetividade significativa, sendo possivelmente potencializado pelo efeito de redução da migração leucocitária no processo inflamatório. O grupo dexametasona, droga de referência utilizada no grupo controle tratado, semelhante ao EEGC também inibiu significativamente a hiperalgesia e a migração de leucócitos na injeção articular (Figuras 1 e 2).

Diante da atividade inibitória sobre a migração leucocitária e hiperalgesia, o resultado sugere a possibilidade da utilização do extrato de *G. celosoides* com fins antiartríticos, sendo imprescindível a realização de mais pesquisas para seu assentimento.

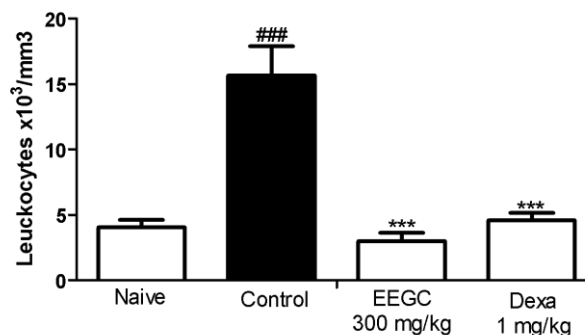


Figura 1. Efeito da administração oral de EEGC no recrutamento de leucócitos na inflamação articular induzida por zymosan em camundongos. As figuras mostram os valores após a indução nos grupos: naive, controle (solução salina, 0,9%, p.o), EEGC (300 mg/kg, po) e Dexa (dexametasona 1 mg/kg, sc).

As barras expressam a média \pm SEM em comparação com o grupo controle versus tratado, ### ou *** P <0,001. ### Controle versus Naïve; *** EEGC versus controle.

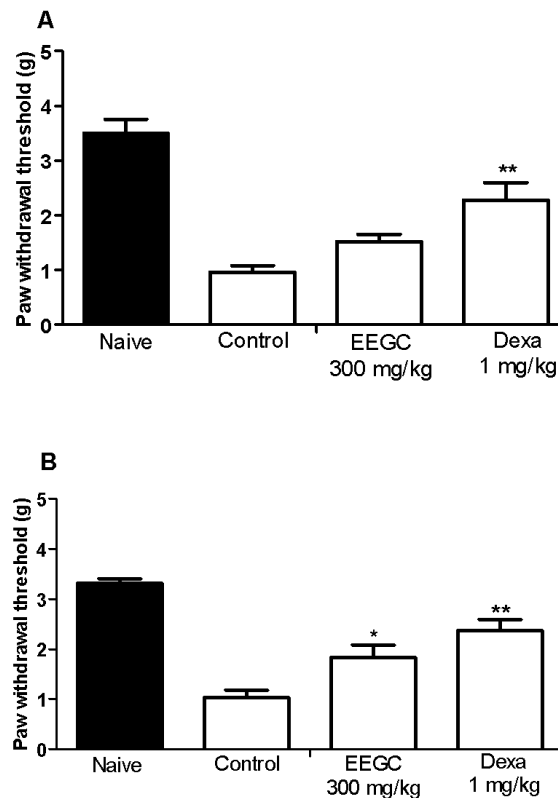


Figura 2. Efeito da administração oral de EEGC no aumento da sensibilidade mecânica (limiar de retirada da pata) na inflamação articular induzida por zymosan em camundongos. As figuras mostram os valores em 3 horas (A) e 4 horas (B) após o procedimento de indução de inflamação articular nos grupos: naive, controle (solução salina 0,9%, po), EEGC (300 mg / kg, po) e Dexta (1 mg / kg, sc). As barras expressam a média \pm SEM em comparação com o grupo controle vs. tratado. * P <0,05; ** P <0,01 # ou *** P <0,001.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Mdo. S.; ALMEIDA, J.V.; BERTOLO, M.B. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil--avaliação de 98 pacientes [Demographic and clinical features of patients with rheumatoid arthritis in Piauí, Brazil--evaluation of 98 patients]. **Rev Bras Reumatol.** 2014;54(5):360-365. doi:10.1016/j.rbr.2014.02.005. Disponível em: <<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500414001065?via%3Dihub#bib0100>>> Acesso em: 05 setembro 2020.
- DE PAULA VASCONCELOS, P.C., SPESSOTTO, D.R., MARINHO, J.V., SALVADOR, M.J., JUNIOR, A.G., KASSUYA, C.A. Mechanisms underlying the diuretic effect of *Gomphrena celosioides* Mart. (Amaranthaceae). **J Ethnopharmacol.** 2017;202:85-91..2017.03.007. Disponível em: <<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315456/>>> Acesso em: 05 setembro 2020.
- DOSUMU, O.O.; IDOWU, P.A.; ONOCHA, P.A.; EKUNDAYO, O. Isolamento de 3- (4-hidroxifenil) metilpropenoato e avaliação da bioatividade de extratos de *Gomphrena celosioides*. **Exper Clin. Sci. Int.** online j. adv. Sci. 2010; 9 : 173-180. Disponível em: <<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255398/>>> Acesso em: 06 setembro 2020.

- FAUCI, S.A.; LANGFORD, A.C. . **Reumatologia de Harrison**. 3 ed. AMGH Editora, 2014. 288p.
- KOHLER, L.I.A. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd** ; Brasília, 27(3):e2017127, 2018. Disponível em: << <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884985>>>. Acesso em: 05 setembro 2020.
- OLUWABUNMI, I.J.; ABIOLA, T. Gastroprotective effect of methanolic extract of *Gomphrena celosioides* on indomethacin induced gastric ulcer in Wistar albino rats. **Int J Appl Basic Med Res**. 2015;5(1):41-45. Disponível em: << <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664267> >>. Acesso em: 05 setembro 2020.
- POMOLIO, A.B.; BUSCHI, C.A.; TOMES, C.N.; VIABLE, A,A. Antimicrobial constituents of *Gomphrenamartiana* and *Gomphrena boliviana*. **J Ethnopharmacol**. 1992;36:155–161. Disponível em: << <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1608273> >>. Acesso em: 05 setembro 2020.
- RAMOS, A.M.O. **Artrite experimental induzida por zymosan: caracterização citológica, histopatológica e imuno-histoquímica da sinovia e estudos histoquímico e bioquímico dos glicoconjugados da matriz condróide**. 82 f. 2000. Tese (Doutorado em Patologia). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo.