

## EMULGEL TÓPICO DE MANTEIGA DE BACURI (PLATONIA INSIGNIS MART.) E PIROXICAM PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE: ENSAIOS PRÉ- CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.56238/arev6n2-013>

**Data de submissão:** 02/09/2024

**Data de publicação:** 02/10/2024

**José Francisco Ribeiro**

Universidade Federal do Piauí  
Programa de Pós-graduação em Enfermagem  
Centro de Ciências da Saúde  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3133-010>

**Maria do Livramento Fortes Figueiredo**

Universidade Federal do Piauí  
Programa de Pós-graduação em Enfermagem  
Centro de Ciências da Saúde  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4938-2807>

**André Luís Menezes Carvalho**

Universidade Federal do Piauí  
Programa de Pós-graduação em Farmácia  
Centro de Ciências da Saúde  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-6203>

**Matheus Oliveira do Nascimento**

Universidade Federal do Piauí  
Programa de Pós-graduação em Farmácia  
Centro de Ciências da Saúde  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-5260>

**Benedito Pereira de Sousa Neto**

Universidade Federal do Piauí  
Programa de Pós-graduação em Farmácia  
Centro de Ciências da Saúde  
ORCID: <https://orcid.org/0000-00015287-5034>

### RESUMO

**Introdução:** Vários estudos têm concentrando-se na busca de atividades farmacológicas da manteiga de bacuri (*Platonia insignis* Mart.), haja vista o uso empírico em doenças inflamatórias. Assim o objetivo é examinar atividade farmacológica do emulgel tópico de manteiga de bacuri e Piroxicam em modelo de artrite experimental. O emulgel factível quanto as características organolépticas, físico-química e validação de métodos quantificação de piroxicam.

**Delineamento:** ensaio pré-clínico, constituído pela formulação tópica de manteiga de bacuri e piroxicam (F1) e formulação tópica de manteiga de bacuri (F2); realizado na Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil; pesquisa experimental com organização dos dados no período de 2021 a 2022. Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguindo do

pós-teste de Tukey, com o auxílio do software estatístico GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

**Resultados:** O protocolo de artrite se fez por indução de edemas em pata de wistar por carragenina, sais de urato monossódico, prostaglandina e zymosan. O emulgel exibiu seletividade, linearidade, exatidão, precisão, robustez, atoxicidade sistêmica e histológica, e evidências de atividades antiedematogênica.

**Implicações:** O emulgel detém atividades anti-artrítica, anti-inflamatória, baixo custo, fácil acesso, cor e odor agradáveis, boa aderência, processo de entrega facilitada do ativo ao sítio da dor.

**Palavras-chave:** Platonina Insignis Mart. Atividade Anti-Inflamatória. Artrite. Idoso. Enfermagem Gerontológica.

## 1 INTRODUÇÃO

A artrose ou osteoartrite (AO) é a forma mais frequente de doença articular e atinge principalmente as articulações dos quadris, joelhos, mãos e pés. Nos Estados Unidos da América (EUA), calcula-se que 36,4% das pessoas com idade superior a 60 anos exibam OA de joelhos.<sup>1</sup> No Brasil, a população de pessoas com 60 anos e mais idade em 2019, atingiu aproximadamente 32,9 milhões, com decréscimo estimado para 228,3 para a década de 2060. Trata-se de dado alarmante, haja vista incapacidades, perda de qualidade de vida e gastos gerados ao sistema de saúde ocasionados por essa doença.<sup>2</sup>

Em 2013 a OA foi evidenciada como diagnóstico primário de 23,7 milhões de atendimentos ambulatoriais nos EUA, mediante a esse artigo afere-se que 32,5 milhões de adultos nos EUA, 14% da população americana, revelaram sintomas de osteoartrite do joelho entre 2008 e 2014. A incidência de osteoartrite do joelho nos EUA é prevista em 240 pessoas por 100.000 ao ano. Espera-se que a prevalência mundial de osteoartrite sintomática do joelho (OA) comprovada radiograficamente seja de 3,8% no geral, crescendo com a idade para mais de 10% na população com mais de 60 anos.<sup>3</sup>

A OA apresenta vários fatores de risco, mais destacado o envelhecimento. Essa doença resulta sobretudo do desgaste da cartilagem que circunda os ossos. Assim também pode motivar problemas nos ligamentos, membrana sinovial e líquido sinovial. A doença se intensifica com o tempo e não exhibe cura, o tratamento estar atrelado ao alívio da dor ou profilático para o fortalecimento das articulações e inibição do avanço do desgaste da cartilagem.<sup>4,5</sup>

As diretrizes modernas estão atentas na avaliação de glucosamina, condroitina, açafreão, extrato de gengibre e vitamina D. O maior número das evidências certificou algum avanço ou nenhuma alteração nos resultados dos clientes com osteoartrite do joelho. Ainda que as evidências não atestem robustamente uma vantagem para os suplementos dietéticos, os riscos implicados são totalmente mínimos, sendo a principal obstáculo o custo, visto que os suplementos dietéticos via de regra constituem em custeio diretamente para o usuário.<sup>5,1</sup>

As atuais diretrizes evidenciaram os anti-inflamatórios não esteróides orais (AINEs) e o acetaminofeno como medicamentos eleitos no tratamento da osteoartrite do joelho. As evidências certificaram a utilização dos AINEs e acetaminofeno, visto que esses medicamentos orais provam sólida melhora dos sintomas artríticos. Para AINEs orais não seletivos e seletivos de ciclooxigenase-2, ambos são medicamentos eficazes.<sup>6,1</sup>

Embora os AINEs orais seletivos de ciclooxigenase-2 tenham sido produzidos com finalidade de amenizar eventos adversos gastrointestinais, não existe nenhuma evidencia que estabeleça diferença notável no risco de um efeito colateral gastrointestinal com AINEs não seletivos. Embora haja eficácia

do acetaminofeno e dos AINEs, é importante entender a prescrição, e adequá-la conforme perfil do paciente, principalmente se for idoso, assim como considerar o uso de alguns remédios de uso contínuo.<sup>6</sup>

As plantas têm despertado interesses a pesquisa por conterem demasiada fonte de operadores medicinais para o cuidado e cura de várias doenças, atingindo aproximadamente 60% do mercado farmacêutico.<sup>7</sup> A demanda contínua por novos fármacos a contar com plantas mobilizou para descoberta de inúmeros metabólitos com notória qualificação para produção de fármacos através do isolamento, esclarecimento da estrutura, constituição e aferição da bioatividade fundamentado na composição fitoquímica e aplicabilidades na medicina convencional.<sup>8,7</sup>

*Platonia insignis* é uma espécie relativo à família Clusiaceae facilmente encontrada da Amazônia ao Piauí, em que seu fruto (bacuri) é bastante comível na forma natural como se apresenta ou processado.<sup>9</sup> A manteiga ou óleo isolados das sementes de bacuri são frequentemente aplicadas como cicatrizantes e anti-inflamatórios.<sup>10,11</sup> Há publicações em artigos pertinentes a esta premissa relatos que expressam sobre extratos das sementes, frações e compostos isolados testados em diversas atividades biológicas e que estas exibiram respostas favoráveis como, redução do estresse oxidativo,<sup>11,12,13</sup> eliminação de parasitas<sup>14,15</sup> e inibição enzimática de  $\alpha$ -glicosidase e acetilcolinesterase.<sup>15,16</sup> Efeitos imunomoduladores e baixa toxicidade in vivo também foram detectados em extratos obtidos de sementes.<sup>17,18</sup>

As sementes de *Platonia insignis* são fartas em ácidos graxos, triacilgliceróis e metabólitos com habilidade terapêutica, como xantonas que expõem impactos antiepilépticos e antiparasitários.<sup>13</sup> e benzofenonas poliisopreniladas, com resultados vasorrelaxante em modelos animais<sup>18</sup>. Um triacilglicerol destacado do extrato hexânico de suas sementes, o 1,3-diestearil-2-oleilglicerol (TG1), em formulações, apresentou eficácia em cicatrização de feridas em ratos.<sup>19</sup> Portanto sugerido como promissor no alívio da dor artrítica.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 FORMULAÇÃO TÓPICA DE MANTEIGA DE BACURI COM ADIÇÃO DE PIROXICAM (F1) E FORMULAÇÃO TÓPICA DE MANTEIGA DE BACURI (F2)

Obteve-se o emulgel utilizando Poloxamer 407 (lote 0087/54622) obtido na Embrapharma (Brasil); sorbato de potássio e o ácido sórbico adquiridos na Nantong (Brasil); hidróxido de sódio obtido da Vertec (Brasil); Piroxicam (Valdequímica, Brasil). A manteiga de bacuri *in natura* (Lote: 004/0817) adquirida da Amazon Oil (Brasil). Para o ensaio pré-clínico foram obtidos carragenina (Sigma, EUA), solução de NaCl 0,9%, água destilada, bicarbonato de sódio (MERCK, Brasil),

Histamina (Sigma, USA), Prostaglandina (MERCK, Brasil), gel e emulgel de manteiga de bacuri (LADERMO/UFPI), Zymosan (Sigma, USA), emulgel de Piroxicam comercializado (MERCK, Brasil).

## 2.2 OBTENÇÃO TECNOLÓGICA E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MANTEIGA DE BACURI E PIROXICAM (F1) E FORMULAÇÃO TÓPICA DE MANTEIGA DE BACURI (F2).

Foram obtidas duas formulações constituídas de pó de Poloxamer 407 mais sorbato de potássio dispersos em água destilada e submetidos à refrigeração por 24 horas em freezer a temperatura de  $8 \pm 1^\circ\text{C}$ , formando assim o gel Polaxamer. Após a obtenção do gel, a manteiga de bacuri (estrato vegetal) foi levada à chapa aquecedora em banho-maria a  $40^\circ\text{C}$ , seguindo com a dissolução de ácido sórbico e 0,5% de piroxicam na mesma. Em seguida, o gel foi vertido sobre a manteiga liquefeita em temperatura ambiente e misturados por meio de agitador mecânico a 250 rpm durante um período de 5 minutos, originando o emulgel de manteiga de bacuri com Piroxicam (F1). Em prosseguimento foi constituído emulgel de manteiga de bacuri (F2). (quadro 1).

Quadro 01. Descrição da obtenção tecnológica de formulações tópicas de manteiga de bacuri e piroxicam

Substâncias	Concentrações	Formulações obtidas
Água destilada q.s.p	160 ml	Gel polaxamer
Polaxamer 407	25%	
Sorbato de potássio	0,2%	
Gel polaxamer q.s.p	25%	Formulação de manteiga de bacuri e piroxicam (F1)
Piroxicam	0,5%	
Manteiga de bacuri	10%	
Ácido sórbico	0,2%	Formulação de manteiga de bacuri (F2)
Gel polaxamer q.s.p	25%	
Manteiga de bacuri	10%	
Ácido sórbico	0,2%	
Nota: estas concentrações foram utilizadas para obtenção de 50 g de cada formulação		
Fonte: dados da pesquisa		

Para a avaliação das formulações tópicas *in vivo*, realizou-se os seguintes testes: ensaios da determinação das características organolepticas (pH, esbalhabilidade e características organolepticas) antes e depois de avaliação da estabilidade termodinâmica. Também foi realizado a validação do método de quantificação de piroxicam na formulação F1, tendo esta apresentando-se seletiva, linear, exata, precisa e robusta. O teste de liberação *in vitro* em sistema de difusão fechado assim como os demais testes obedeceu as recomendações das RDC, 166 e RDC 318, portanto testados e aprovados.<sup>20</sup>

### 2.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-ARTRITICA DAS FORMULAÇÕES DE MANTEIGA DE BACURI E PIROXICAM (F1) E FORMULAÇÃO DE MANTEIGA DE BACURI (F2) NA ARTRITE EXPERIMENTAL

Foram utilizados 180 ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar albinos, machos(128) e fêmeas (52) adultos, pesando de 150-210g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Piauí, foram mantidos em caixas de polipropileno, à temperatura ambiente de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , com ciclos de claro/escuro de 12/12 horas, recebendo ração padrão e água *ad libitum*. Para a aplicação dos protocolos experimentais, assim permaneceram em jejum de sólidos por 12 horas e divididos em grupos, a princípio foi realizado teste preliminar de toxicidade com grupo composto por n=8, isso se justifica por ser um teste limitante de fundamental importância para a continuidade das metodologias seguintes. É nesse protocolo que se avalia o possível efeito tóxico das formulações em estudo.

Em continuidade procedeu-se com a administração das formulações obtidas (F1 e F2) ou veículo, ambos por via tópica, além das drogas padrões para os protocolos propostos, por via tópica, e decorridos 30 ou 60 minutos para absorção, em que se aplicou os protocolos experimentais. Após os procedimentos experimentais, os animais foram eutanasiados com sobredose de tiopental sódico (100 mg/kg, i.p.), de acordo com a Resolução N° 1000, de 11 de maio de 2012 do CFMV. Os protocolos experimentais obedeceram aos critérios do Comitê de Ética em Experimentação com animais da Universidade Federal do Piauí (CEEAA/UFPI), conforme carta de aprovação n° 621/2019.

### 2.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TOXICOLÓGICA DAS FORMULAÇÕES: F1E F2 EM MODELO DE TOXICIDADE AGUDA EM RATAS

Como não existem estudos de toxicidade estabelecidos na literatura para as formulações obtidas, fez-se necessário a determinação da toxicidade aguda das substâncias testes. Para isso, foram utilizadas ratas Wistar (*Rattus norvegicus*), com massa variando entre 170- 270g.

O estudo de toxicidade agudo por via dérmica (v.t.) seguiu as recomendações descritas na Diretriz N° 402 da OCDE<sup>22</sup>. No dia anterior ao teste realizou-se cuidadosamente a tricotomia da área dorsal de todos os animais.<sup>23, 24</sup> Para essa atividade foram utilizadas 12 ratas distribuídas em quatro grupos: G (gel de polaxamer), F1 (emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam a 0,5%), F2 (emulgel de manteiga de bacuri) e M (manteiga de bacuri). As formulações de gel e a manteiga de bacuri foram aplicadas uniformemente sobre a pele limpa do animal na dose de 2000 mg/kg de peso corporal.<sup>25,26</sup>

A área de superfície exposta foi de aproximadamente 10% da área corporal total do animal, calculada a partir da formula  $AST(m^2) = 1,85.(W/70)^{2/3}$ , onde AST é a área superficial corporal e W é o peso em quilograma. A fórmula leva em consideração a superfície corporal humana considerando o

valor médio ( $1,85\text{m}^2$ ) para um humano de 70 kg.<sup>27,28</sup> Após os pré-tratamentos, os animais foram observados nos intervalos de 30, 60, 120, 180 e 240 minutos. Foram verificados parâmetros comportamentais, funcionais e atividade motora em todos os grupos, em seguida, os animais foram alojados em gaiolas individuais por período de 14 dias.<sup>22</sup>

Foi avaliada ainda a variação de peso dos animais no primeiro, sétimo e no décimo quarto dia após ao tratamento. Verificou-se também o frêmito vocal, irritabilidade, resposta ao toque, contorção, reflexo ao endireitamento, tônus muscular, ataxia, reflexo auricular, reflexo corneal, tremores, convulsões, hipnose, anestesia, lacrimejamento, ptose palpebral, micção, evacuações, piloereção, respiração, cianose, hiperemia e morte. A intensidade, duração e a progressão dos mesmos foram anotadas, tabulando-as numa escala de 0 a 4 (ausente, raro, pouco, moderado, intenso) para posterior análise.<sup>22</sup>

Durante o período de avaliação dos parâmetros que expressam alguns sinais de toxicidade aguda, buscou-se ainda determinar a persistência ou atraso na ocorrência de efeitos tóxicos. Finalmente, todos os animais foram submetidos à eutanásia, de acordo com as recomendações da RN 37 de 22/02/2018 do CONCEA.<sup>29</sup> Em seguida, foi colhida a pele da região dorsal e acondicionada em formalina a 10% para a confecção de lâmina histopatológica.

## 2.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DA F1 SOBRE O EDEMA TIBIOTÁRSICA EM MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR CRISTAIS DE URATO MONOSSÓDICO (MSU) EM RATOS.

O modelo experimental de artrite gotosa é bastante utilizado na avaliação de novas moléculas com atividade anti-inflamatórias.<sup>30</sup> Para a realização desse protocolo foram utilizados 32 ratos wistar machos distribuídos em quatro grupos constituídos de 8 animais. Em seguimento diluiu-se os cristais de urato monossódico (ácido úrico) em salina 0,9% (40 mg/mL). O edema foi induzido no 1º dia do experimento por injeção na região tibiotársica com 100 µL de MSU na pata traseira direita. Os animais foram pré-tratados com gel polaxamer e a formulação F1 nas doses de 5 e 10 mg/kg (v.t.), Piroxicam 5 mg/kg (v.t), 30 minutos antes da injeção de MSU. O tratamento foi repetido diariamente por um período de quatro dias.

Nesse ensaio, a incidência e a severidade da artrite foram avaliadas através da medida do volume da região tibiotársica traseira direita com paquímetro (Pantec®) nos tempos 0, 4, 24, 48 e 72 horas, 30 minutos depois do tratamento diário com F1.<sup>31</sup>

## 2.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DA FORMULAÇÃO F1 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDA POR CARRAGENINA EM RATAS.

Foram utilizadas 40 ratas Wistar, em distribuídos em 5 grupos compostas por 8 animais, realizado pré-tratados por via transdérmica (v.t.) com gel polaxamer (controle negativo), F1 nas doses de 0,25; 0,50; 1 mg/kg, e Piroxicam (controle positivo) na dose de 5,0 mg/kg (v.t.), 30 minutos antes da administração intraplantar (i.pl.) de carragenina (1%; 0,1 mL) na pata traseira direita. A formulação foi friccionada levemente 50 vezes com o dedo indicador.<sup>32,33</sup> A espessura da pata foi registrada por paquímetro digital (Pantec®) em diferentes tempos (1, 2, 3, 4 e 5 h) após a administração de carragenina. O edema foi expresso pela diferença, em milímetros (mm), entre a espessura final e a espessura inicial da pata.<sup>34</sup>

## 2.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDOS POR HISTAMINA EM RATOS.

Inicialmente, 32 ratos machos Wistar foram divididos em 4 grupos de oito 8 animais seguido de pré-tratamentos (v.t.) com gel polaxamer, F1 e F2 na dose 0,50 mg/kg, e Piroxicam 0,50 mg/kg (controle positivo). Após 30 minutos, foi administrado (i.pl.) 100 µL de histamina (1%) na pata traseira direita, os grupos foram tratados com F1 e F2 apenas na dose 0,50 mg/kg (melhor dose efetiva). A espessura das patas foi registrada por paquímetro digital (Pantec®), imediatamente antes da administração do agente flogístico (t0) e a cada 30 minutos por intervalo de até 2 horas.

## 2.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDOS POR PROSTAGLANDINA EM RATOS.

A princípio, 32 ratos wistar foram divididos em quatro grupos cada um com oito 8 animais e pré-tratados (v.t.) com gel polaxamer, F1 e F2 na dose 0,50 mg/kg, e Piroxicam 0,50 mg/kg (controle positivo). Após 30 minutos, foi administrado (i.pl.) 100 µL de prostaglandina (0,01%) na pata traseira direita, os grupos foram tratados com F1 e F2 apenas na dose 0,50 mg/kg (melhor dose efetiva). A espessura das patas foi registrada por paquímetro digital (Pantec®), imediatamente antes da administração do agente flogístico (t0) e a cada 30 minutos por intervalo de até 2 horas.

## 2.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DA ARTICULAÇÃO TIBIOTÁRSICA INDUZIDA POR ZYMOSAN (ZY) EM RATOS

Neste protocolo foram utilizados 32 ratos machos, da linhagem Wistar, divididos em quatro grupos composto por oito animais, foram submetidos previamente a leve anestesia com 30 µl de lidocaína a 2% na articulação tibiotalar. Em seguida, a artrite foi induzida com a administração de zy (1 mg/animal; 50µl) dissolvido em solução salina na articulação do joelho posterior direito. Posteriormente, foram feitas as análises por até 6 horas. Os grupos animais foram pré-tratados com as formulações F1 (emulgel de Piroxicam) e F2 (emulgel de manteiga de bacuri) nas doses de 0,5 mg/kg e controles positivos e negativos

Inicialmente, foi avaliada a variação do edema na articulação do joelho direito, no qual foi injetado zy utilizando para mensuração do edema um paquímetro digital (Pantec®). A medição foi realizada imediatamente antes da administração de zy (T0) e, subsequentemente, a cada hora durante seis horas. Para a medida das articulações, o animal foi cuidadosamente imobilizado e a medida do diâmetro do joelho foi realizada pelo pesquisador. O edema foi expresso em milímetros (mm). Os dados estão apresentados como a diferença entre os valores do diâmetro articular obtido no T0 e a cada hora após a administração de zy.

## 2.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Os valores foram expressos como média +/- desvio padrão da média. Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguindo do pós-teste de Tukey, com o auxílio do software estatístico GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA), sendo os valores considerados significativamente diferentes quando  $p < 0,05$ .

## 3 RESULTADOS

### 3.1 OBTENÇÃO TECNOLÓGICA E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MANTEIGA DE BACURI E PIROXICAM (F1) E FORMULAÇÃO TÓPICA DE MANTEIGA DE BACURI (F2).

As formulações apresentaram-se adequadas para avaliação de atividade no tratamento tópico na artrite experimental. Portanto foram realizados os testes: ensaios da determinação das características organolépticas (pH, espalhabilidade e características organolépticas) antes e depois de avaliação da estabilidade termodinâmica. Assim como a validação do método de quantificação de piroxicam na formulação F1, para tanto, apresentando-se: seletiva, linear, exata, precisa e robusta. O teste de

liberação *in vitro* em sistema de difusão fechado assim como os demais testes conduzidos nestas formulações estão aprovadas conforme RDC, 166 e RDC 318.<sup>20,21</sup>

### 3.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-ARTRITICA DAS FORMULAÇÕES DE MANTEIGA DE BACURI E PIROXICAM (F1) E FORMULAÇÃO DE MANTEIGA DE BACURI (F2) NA ARTRITE EXPERIMENTAL.

Tabela 02. Peso corporal das ratas durante a avaliação da toxicidade aguda, Teresina, PI, Brasil, 2024. (n=12).

Dose 2000mg/kg (v.t.)	Peso corporal em (g)		
	Dia 0	Dia 7	Dia 14
Gel polaxamer	220,7±5,03	175,3±4,16**	212,7±4,04*
F1	193,7±4,93	208,0±5,56*	205,0±6,24
F2	194,7±6,65	232,7±0,57***	220,3±7,76**
MBP	255,3±10,79	266,0±5,56	277,3±14,74

Legenda: Média do peso corporal de ratas Wistar antes (dia 0), após 7 e 14 dias da administração de Gel polaxamer, (F1): formulação tópica de manteiga de bacuri e piroxicam, (F2): formulação tópica de manteiga de bacuri, (MBP): manteiga de bacuri matéria prima por via transdérmica (v.t.) (dose única). Os valores estão expressos como média ± SD \*p<0,05, \*\*p<0,01 e \*\*\*p<0,001 VS veículo (ANOVA oneway seguida de pós-teste de Tukey)

Os resultados demonstram ausência de sinais de toxicidade sistêmica após a administração das respectivas formulações (veículo, F1, F2 e MBP) na dose de 2000 mg/kg via transdérmica (v.t.). Não foram observadas mortes dos animais durante o tempo de observação. Foi observado ganho de peso significativo dos animais quando comparado ao início do protocolo (tabela 02). Não foram observadas alterações de comportamentais dos animais, visto que, não apresentaram frenação vocal, contorções, alterações no reflexo endireitamento. Não houve alterações nos reflexos corneais, não se identificou tremores, convulsões, lacrimação, micção, defecação, piloereção, e cianose durante o tempo de observação de 14 dias.

### 3.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DA FORMULAÇÃO F1 EM MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR CRISTAIS DE URATO MONOSSÓDICO (MSU) EM RATOS.

A administração da F1 nas doses de 5 e 10 mg/kg (v.t.) como pré-tratamento obteve-se redução significativa ( $p < 0,05$ ) do edema induzido por cristais de urato monossódico em ratos na região tibiotársica após 24 horas do pré-tratamento e manteve-se por 72 horas de observação quando comparados aos animais que receberam apenas o veículo (gel polaxamer). As médias de inibição para a dose de 5 mg/kg foram de  $0,95 \pm 0,61$ ,  $0,57 \pm 0,29$  e  $0,42 \pm 0,09$ , isso equivale a 57,96, 76,54 e

79,61%, respectivamente. Entretanto os animais pré-tratados com a dose de 10 mg/kg exibiram médias de inibição de  $1,10 \pm 0,17$ ,  $0,57 \pm 0,33$  e  $0,65 \pm 0,53$ , nessa ordem. Em termos percentuais, equivale a 51,32, 76,54 e 68,44% de edema tibiotársico. O fármaco de referência na dose de 5 mg/kg inibiu significativamente ( $p < 0,05$ ) a formação do edema também a partir da segunda leitura (24 h) e perdurou por todo tempo de observação, comparativamente ao grupo veículo. Durante a primeira leitura, foi evidenciado que apenas os animais pré-tratados com a dose 5 mg/kg apresentaram diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) do edema ( $0,72 \pm 0,26$ ) quando confrontado ao grupo veículo (tabela 3).

Tabela 03. Efeito da formulação F1 sobre o edema na região tibiotársica induzido por ácido úrico em ratos, Teresina, PI, Brasi, 2024. (n=32)

Tratamento (mg/kg, t.d.)	Variação do volume da articulação (mm)							
	Intervalo de tempo (horas)							
	4H	Inibição (%)	24H	Inibição (%)	48H	Inibição (%)	72H	Inibição (%)
Veículo	1,53±0,56		2,26±0,49		2,43±0,37		2,06±0,11	
F1 (5)	0,72±0,26*	52,94	0,95±0,61*	57,96	0,57±0,29***	76,54	0,42±0,09***	79,61
F1 (10)	0,82±0,15	46,40	1,10±0,17*	51,32	0,57±0,33***	76,54	0,65±0,53***	68,44
Piroxicam (5)	0,83±0,15	45,75	0,93±0,20*	58,85	1,03±0,05***	57,61	0,50±0,20***	75,72

NOTA: Efeito de da F1 nas doses de 5, 10 mg/kg, (v.t.), veículo, Piroxicam 5 mg/kg (v.t.) sobre o edema de pata induzido por ácido úrico (40mg/mL) na região tibiotársica em ratas. Os valores estão expressos como média ± SD  
\* $p < 0,05$  e \*\*\* $p < 0,001$  VS veículo (ANOVA one way seguida de pós-teste de Tukey)

Fonte: NPPM/UFPI

### 3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DA F1 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDA POR CARRAGENINA EM RATAS.

O pré-tratamento dos animais com a formulação F1 nas doses de 0,25; 0,50 e 1 mg/kg (v.t.) inibiu significativamente ( $p < 0,05$ ) o edema de pata induzido por carragenina durante a primeira hora da avaliação com médias de inibição de  $2,10 \pm 0,63$ ;  $1,31 \pm 0,68$  e  $0,94 \pm 0,69$  quando comparado ao grupo veículo, onde foi observado maior variação do edema ( $3,30 \pm 0,69$ ). Para a primeira hora da análise, os percentuais de inibição foram respectivamente 36,36; 60,30 e 71,51%. Para a segunda hora de análise, as médias de inibição verificadas foram  $3,11 \pm 0,55$ ;  $2,24 \pm 0,87$  e  $1,73 \pm 0,47$ , esses dados demonstram uma inibição significativa do edema nos grupos pré-tratados com a F1 nas doses de 0,25, 0,50 e 1 mg/kg (v.t.), quando comparado ao grupo veículo ( $5,24 \pm 0,97$ ).

Os percentuais de inibição do edema para esse mesmo intervalo de tempo foram de 40,64; 57,25 e 66,98%. Durante a análise da terceira hora, observou-se inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do edema quando comparada ao grupo veículo ( $5,93 \pm 0,65$ ), sendo que as médias encontradas nessa análise foram  $3,53 \pm 0,66$ ,  $2,47 \pm 0,85$  e  $2,46 \pm 0,45$ . Os percentuais de inibição da terceira hora foram

40,47; 58,34 e 58,51%.

Na quarta hora, foi verificado também inibição significativa ( $p < 0,05$ ) nos grupos pré-tratados com F1 durante todo o tempo de observação, sendo que as médias de inibição foram respectivamente,  $1,12 \pm 0,58$ ;  $2,36 \pm 0,82$  e  $2,00 \pm 0,63$ . Em termos percentuais, os edemas apresentaram-se inibidos em até 75,80; 49,02 e 56,80% em relação ao grupo veículo para o mesmo intervalo de tempo. Para a quinta hora da análise, foi observado também inibição significativa do edema quando comparado ao grupo veículo, sendo que as médias aferidas foram respectivamente  $2,68 \pm 0,49$ ;  $1,93 \pm 0,65$  e  $1,115 \pm 0,63$ , já o grupo veículo apresentou média de  $4,10 \pm 0,44$ . Em percentual, tem-se o edema diminuído em 34,63; 52,92 e 71,95% para os animais tratados com F1.

Os animais tratados com emulgel de Piroxicam (controle positivo) na dose 5 mg/kg (v.t) também apresentaram inibição significativa ( $p < 0,05$ ) do edema durante todo o tempo de observação, visto que as médias de inibição da primeira à quinta hora foram  $2,13 \pm 1,10$ ;  $3,20 \pm 0,53$ ;  $3,12 \pm 0,37$ ;  $3,36 \pm 0,43$  e  $3,12 \pm 0,39$ . Os percentuais de inibição para esse mesmo intervalo de tempo foram 35,45; 38,93, 47,38; 27,42 e 23,90% (tabela 4).

Tabela 4: Efeito da F1 sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratas. Teresina, PI, Brasi, 2024. (n=40)

Tratamento (mg/Kg, v.t)	Variação do volume da pata (mm)									
	Intervalo de tempo (minutos)									
	1h	Inibição (%)	2h	Inibição (%)	3h	Inibição (%)	4h	Inibição (%)	5h	Inibição (%)
Veículo	3,30±0,69		5,24±0,97		5,93±0,65		4,63±0,43		4,10±0,44	
Piroxicam 0,25	2,10±0,63 *	36,36	3,11±0,55 ****	40,64	3,53±0,66 * ***	40,47	1,12±0,58 ***	75,80	2,68±0,49 ****	34,63
Piroxicam 0,5	1,31±0,68 ****	60,30	2,24±0,87 ****	57,25	2,47±0,85 * ***	58,34	2,36±0,82 ****	49,02	1,93±0,65 ****	52,92
Piroxicam 1	0,94±0,69 ****	71,51	1,73±0,47 * ***	66,98	2,46±0,45 ****	58,51	2,00±0,63 ****	56,80	1,15±0,63 ****	71,95
Piroxicam 5	2,13±1,10 *	35,45	3,20±0,53 * ***	38,93	3,12±0,37 ****	47,38	3,36±0,43 **	27,42	3,12±0,39 **	23,90

Legenda: Efeito da F1 (0,25 0,50 e 1 mg/kg, v.t.), veículo, Piroxicam 5 mg/kg v.t.) sobre o edema de pata induzido por carragenina (1 %; 0,1 mL, i.pl.) em ratas. Os valores estão expressos como média ± SD, \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,01$  e \*\*\*\* $p < 0,001$  foi aplicado o pós-teste ANOVA onway seguida de pós-teste de Tukey

### 3.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDO POR HISTAMINA EM RATOS

A administração das formulações F1 e F2 como pré-tratamento na dose 0,50 mg/kg (v.t.) reduziu significativamente ( $p < 0,05$ ) o edema induzido por histamina durante o intervalo de observação de até 90 minutos quando comparado ao grupo veículo. As médias de inibição avaliadas para F1 nos intervalos de 30, 60 e 90 minutos foram  $0,55 \pm 0,43$ ;  $0,56 \pm 0,41$  e  $0,45 \pm 0,30$  respectivamente, em termos percentuais equivalem a 66,86; 55,90 e 48,86%, nessa ordem.

O grupo tratado com a formulação F2 apresentou edema significativamente ( $p < 0,05$ ) diminuído quando comparado ao grupo veículo, durante os primeiros 90 minutos, com médias de inibição de  $0,89 \pm 0,39$ ;  $0,48 \pm 0,18$  e  $0,37 \pm 0,20$  nessa ordem. Em percentual isso corresponde a 46,38; 62,20 e 57,95 respectivamente. Os animais pré-tratados com veículo (v.t.) apresentaram médias de inibição de  $1,66 \pm 0,50$ ;  $1,27 \pm 0,59$  e  $0,88 \pm 0,29$ , nesse grupo a variação do edema foi descrito como 100% em todos os tempos de observação. Vale ressaltar ainda que não houve inibição significativa do edema durante a última leitura no tempo de 120 minutos (Tabela 5).

Tabela 5. Efeito da formulação tópica de manteiga de bacuri sobre o edema de pata de ratos wistar induzido por histamina e prostaglandina. Teresina, PI, Brasi, 2024. (n=32+32)

Tratamento (mg/kg, v.t.)	Variação do volume do edema de pata(mm) induzido por histamina							
	Intervalo de tempo (minutos)							
	30 min	Inibição (%)	60 min	Inibição (%)	90 min	Inibição (%)	120 min	Inibição (%)
FP (veículo)	$1,66 \pm 0,50$		$1,27 \pm 0,59$		$0,88 \pm 0,29$		$0,42 \pm 0,27$	
FMB (0,50)	$0,89 \pm 0,39^*$	46,38	$0,48 \pm 0,18^{**}$	62,20	$0,37 \pm 0,20^*$	57,95	$0,22 \pm 0,12$	47,61
Piroxicam (5)	$0,70 \pm 0,41^{**}$	57,38	$0,59 \pm 0,27^*$	53,54	$0,32 \pm 0,25^*$	63,63	$0,12 \pm 0,11$	71,42
Variação do volume do edema de pata(mm) induzido por prostaglandina								
Gel polaxamer	$0,81 \pm 0,37$		$1,28 \pm 0,37$		$1,09 \pm 0,42$		$0,33 \pm 0,17$	
FMB (0,50)	$0,36 \pm 0,18^*$	55,55	$0,64 \pm 0,22^{**}$	50,00	$0,45 \pm 0,12^{**}$	58,71	$0,41 \pm 0,23$	24,24
Piroxicam (5)	$0,31 \pm 0,5^*$	61,72	$0,70 \pm 0,51^*$	45,31	$0,57 \pm 0,08^*$	47,70	$0,32 \pm 0,21$	3,03
Legenda: FP – formulação polaxamer, FMB – Formulação de manteiga de bacuri (0,50 mg/kg, v.t.), veículo sobre o edema de pata induzido por histamina (1 %; 0,1 mL, i.pl.) em ratos. Os valores estão expressos como média $\pm$ SD $^*p < 0,05$ $^{**}p < 0,01$ VS veículo (ANOVA one way seguida de pós-teste de Tukey).								

### 3.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DE PATA INDUZIDOS POR PROSTAGLANDINA EM RATOS

A administração transdérmica das formulações F1 e F2 como pré-tratamento na dose de 0,5 mg/kg inibiu de forma significativa ( $p < 0,05$ ), o edema induzido por prostaglandina (0,01%) na pata traseira direita por até 90 minutos de observação em relação ao grupo veículo. As médias de inibição para a formulação F1 foram  $0,27 \pm 0,16$ ;  $0,52 \pm 0,28$  e  $0,46 \pm 0,25$ . Já a formulação F2 apresentou médias de inibição de  $0,36 \pm 0,18$ ;  $0,64 \pm 0,22$  e  $0,45 \pm 0,12$  mm. O fármaco padrão utilizado nesse protocolo apresentou atividade antiedematogênica durante os primeiros 90 minutos de observação quando comparado ao grupo veículo, com médias de inibição de  $0,31 \pm 0,5$ ;  $0,70 \pm 0,51$  e  $0,57 \pm 0,28$  mm respectivamente. O grupo veículo apresentou médias de  $0,81 \pm 0,37$ ,  $1,28 \pm 0,37$ ;  $1,09 \pm 0,42$  e  $0,33 \pm 0,17$ . No ultimo tempo de observação (120 minutos) não foi observado inibição significativa do edema nos grupos pré-tratados com as formulações F1 e F2 (Tabela 6).

### 3.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DAS FORMULAÇÕES F1 E F2 SOBRE O EDEMA DA ARTICULAÇÃO TIBIOTÁRSICA INDUZIDA POR ZYMOSAN (ZY) EM RATOS

A administração prévia da F1 (0,50 mg/kg v.t), demonstrou redução significativa ( $p < 0,05$ ) do edema em relação ao grupo veículo no modelo de artrite por zymosan. As médias de inibição apresentadas para a formulação F1 foram de  $0,50 \pm 0,21$ ,  $0,54 \pm 0,26$ ,  $0,35 \pm 0,21$ ,  $0,31 \pm 0,16$  e  $0,16 \pm 0,10$  mm em relação ao grupo veículo. Essas médias equivalem a inibição de 42,52; 7,57; 66,01; 56,94 e 67,34%. Já os animais pré-tratados com a formulação F2 na dose de 0,5 mg/kg não apresentaram inibição significativa ( $p > 0,05$ ). De forma semelhante, o grupo tratado com Piroxicam 5 mg/kg (controle positivo) também apresentou diminuição de edema durante as cinco primeiras avaliações, as médias de inibição apresentadas foram de  $0,38 \pm 0,16$ ;  $0,52 \pm 0,39$ ;  $0,26 \pm 0,22$ ;  $0,28 \pm 0,21$ ;  $0,14 \pm 0,07$  e 0.

Tabela 6 - Avaliação do efeito das formulações F1 e F2 sobre o edema de pata induzido por zymosan em ratos. Teresina, PI, Brasi, 2024. (n=32)

Tratamento (Mg/kg /t.d)	Variação do volume da pata											
	Intervalo de tempo											
	1h	Inibição (%)	2h	Inibição (%)	3h	Inibição (%)	4h	Inibição (%)	5h	Inibição (%)	6h	Inibição (%)
Veículo	$0,87 \pm 0,33$	-	$1,03 \pm 0,26$		$1,03 \pm 0,41$		$0,72 \pm 0,30$		$0,49 \pm 0,43$		$0,50 \pm 0,38$	
F1(0,5)	$0,50 \pm 0,21$	42,52	$0,54 \pm 0,26^*$	47,57	$0,35 \pm 0,21^{**}$	66,01	$0,31 \pm 0,16^*$	56,94	$0,16 \pm 0,10^*$	67,34	$0,19 \pm 0,22$	62,00

F2(0,5)	0,56± 0,28	35,6 3	0,55± 0,27	46,6 0	0,57±0,4 0	44,6 6	0,47±0,3 0	34,7 2	0,18±0, 08	63,2 6	0,34±0, 13	32,0 0
Piroxic am (5)	0,38± 0,16*	56,3 2	0,52± 0,39*	49,5 1	0,26±0,2 2***	74,7 5	0,28±0,2 1**	61,1 1	0,14±0, 07*	71,4 2	0,27±0, 18	46,0 0

Nota: Legenda: Efeito da formulação F1 e F2 (0,50 mg/kg, v.t.), veículo sobre o edema de pata induzido por zymosan (0,01 %; 0,1 mL, i.pl.) em ratos. Os valores estão expressos como média ± SD \*p<0,05 \*\*p<0,01 e \*\*\*p<0,001 VS veículo (ANOVA one way seguida de pós-teste de Tukey)

#### 4 DISCUSSÃO

Corroborando com esta pesquisa, observou-se no estudo intitulado “Ensaio pré-clínicos em ratos tratados com 1,3-diestearil-2-oleilglicerol, constituinte isolado de *Platonia insignis*”, em que descobriram que o tratamento agudo com este composto na dose de 30 mg.kg<sup>-1</sup> não alterou de forma geral o padrão comportamental dos ratos e não produziu alterações hematológicas e histopatológicas nas áreas cerebrais e hepáticas analisadas.<sup>35</sup>

Ainda relacionado a toxicidade aguda foi detectado no estudo nominado: Toxicologia pré-clínica de garcinielliptone FC, um par tautomérico de benzofenona poliprenilada, isolado de sementes de *Platonia insignis* Mart, que o tratamento com garcinielliptone FC, em doses selecionadas administradas por via oral e intraperitoneal, mostrou risco relativamente baixo de toxicidade em todos os animais de teste, sugerindo que é seguro para investigação posterior.<sup>36</sup>

Pesquisas relacionadas às atividades farmacológicas da manteiga de bacuri (*Platonia insignis*) têm apresentado ações tais como: antioxidante, cicatrização de feridas, leishmanicidas e atividades anticonvulsivantes por meio de extratos extraídos da manteiga de bacuri.<sup>37</sup> Outrossim, o chá das sementes da fruta empiricamente é utilizado em episódios de diarreia.<sup>38</sup> Além disso, o óleo e o látex amarelo oriundos das sementes são aplicados nos casos de acidentes com ofídios e algumas espécies de aracnídeos, tratamento tópico de afecções na pele, otites, reumatismo e artrites por conta de qualidades cicatrizantes, antitumorais, antimicrobianas, antioxidantes e citotóxicas.<sup>38,39</sup>

Extratos e alguns compostos existentes nas sementes do bacuri manifestaram qualidades anti-inflamatórias, antioxidante, anticonvulsivante e citotóxica, que são bastante pesquisadas para a formulação de um possível fármaco que detenham propriedades farmacológicas agora identificadas, com ação terapêutica de diversas doenças, como câncer, mal de Alzheimer e Parkinson.<sup>40</sup>

Estudos evidenciaram potencial antioxidante da *Platonia insignis* o que favorece no combate a radicais livre, estes normalmente implicados em mecanismos que induzem a processo inflamatórios e dor (devido à apoptose).<sup>40</sup> Acredita-se que os altos níveis de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) no organismo também podem levar a manifestação da dor aguda.<sup>41,42</sup> Entretanto estudos que esclareçam melhor o mecanismo de ação desses efeitos ainda é fundamentalmente requerido pela diminuta quantidade de material justificando estes resultados.

Na pesquisa, “Efeito antioxidante e anti-inflamatório dos extratos metanólicos de *Asphodelus microcarpus*”, cuja finalidade foi avaliar atividade farmacológica *in vitro* dos diferentes extratos metanólicos de *Asphodelus microcarpus*: folha, caule, flores e raiz, houve comprovação de atividade farmacológica,<sup>43</sup> tal qual as observadas na manteiga da semente de *Platonia insignis*.

Também foi possível verificar que em estudos químicos atribuídos ao gênero *Platonia* foram descobertos diversos produtos naturais biologicamente ativos, assim como xantonas e derivados do floriglucinol, que constituem a elementar classe de metabólitos secundários de vasto sucesso da família Clusiaceae. Esses derivados vêm sendo bastante examinados por conta de suas atividades biológicas, integrando ação antioxidante, anti-inflamatória, citotóxica e antimicrobiana, antidepressiva, anti-HIV, antitumoral e antioxidante<sup>39</sup>.

O edema de pata induzido por histamina é um modelo clássico bastante utilizado em experimentos que envolve ação edematogênica.<sup>44</sup> A mesma pode se ligar basicamente a quatro subtipos de receptor acoplados à proteína G (HR1, HR2, HR3 e HR4), que podem favorecer a formação de fosfatidil inositol (IP3), e conseqüentemente, aumentar os níveis de cálcio intracelular, e promover a ativação de fatores de transcrição nuclear como, por exemplo, o NF-κB. Os subtipos de receptores HR1 e HR2 estão envolvidos na maioria das respostas inflamatórias induzidas pela histamina.<sup>45</sup> A histamina é responsável por várias modificações vasculares como vasodilatação aumento da permeabilidade vascular, favorece a síntese do fator de ativação plaquetária (PAF) e síntese de prostaciclina (PGI2).<sup>46</sup> Quanto aos resultados obtidos tanto a F1, quanto a F2 apresentaram atividade antiedematogênica. Dessa forma é possível sugerir que as formulações possam interferir na ligação da histamina em seus receptores, ou ainda como dissera anteriormente, inibe a exocitose de histamina no meio intersticial.

Corroborando ainda com os resultados obtidos percebeu-se que a formulação de manteiga de bacuri mais piroxicam (F1) assim como a formulação apenas de manteiga de bacuri (F2) regrediram significativamente o edema de pata em ratos induzido por histamina, os resultados indicaram que a ação analgésica das formulações foi mais forte que a ação anti-inflamatória.<sup>37</sup>

Em estudo complementar constatou-se que a cúrcuma longa e o *Zingiber officinale* foram os mais apontados como plantas medicinais de ação anti-inflamatória, utilizadas no tratamento da artrite. Outras plantas com potenciais terapêuticos como *Caesalpinia ferrea*; *Curcuma longa*; *Kalanchoe pinnata*; *Schinus terebinthifolius*; *Tabebuia avellanadae*; *Trifolium pratense*; *Uncaria tomentosa*; *Zingiber officinale*, mostraram atividades anti-inflamatórias talvez assim como a *Platonia insignis* Mart..<sup>47</sup> Pesquisas têm revelado sobre a capacidade de derivados de plantas medicinais de inibir seletivamente a atividade da COX-2 em diferentes modelos edematogênica usando diferentes agentes

flogísticos.<sup>48,49</sup> Contudo, a atividade anti-inflamatória pode estar associada a presença de compostos tais como: polifenóis, flavonoides, terpenoides, alcaloides, antraquinonas, ligninas, polissacarídeos, saponinas e peptídeos, alguns desses componentes existentes na semente da *Platonia insignis* Mart..<sup>50,51</sup>

Foi avaliado ainda a atividade das formulações F1 e F2 em modelo de edema de pata induzido por prostaglandina (PGE2). A PGE2 é considerada um mediador pró-inflamatórias chaves no processo inflamatório, sendo encontrado em níveis elevados em exsudatos inflamatórios e quando administrado diretamente no tecido, é capaz de induzir uma série de sinais clássicos de inflamação<sup>52</sup>. A mesma é um metabólico abundante e desempenha um papel importante na gênese da hiperalgesia, piroxia e permeabilidade vascular, sendo um importante alvo farmacológico em doenças inflamatórias.<sup>53</sup>

Visto que esta modula eventos vasculares e favorece a formação de exsudato tardiamente, algumas horas após o início do processo inflamatório, principalmente potencializada pelo efeito da histamina, causando alterações na sua sensibilidade, baixando o limiar de dor para mediadores como a histamina, serotonina e cininas, fazendo com que a dor local, induzida por agentes mecânicos e químicos, fique mais acentuada.<sup>54</sup>

A PGE2 é produzida pela degradação do ácido araquidônico pelas cicloxigenases, e liberada após a sua síntese, desempenha a sua função biológica por ativar receptor (EP) acoplado a proteína G. A heterogeneidade nas funções biológicas da PGE2 é conferida à sua ligação pelo menos a quatro subtipos diferentes de receptores EP que por sua vez expressam seus sinais através de alteração do cálcio intracelular (Ca<sup>2+</sup>) ou modificações dos níveis de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP).<sup>55</sup> Dessa forma, a PGE2 é responsável pela ativação de várias cinases que modulam uma série de funções celulares, podendo levar a uma resposta inflamatória caracterizada pelo extravasamento de plasma, dor e febre.<sup>56</sup>

O estudo demonstrou que as formulações F1 e F2 apresentaram atividade antiedematogênica sobre o edema de pata induzido por PGE2. Esta atividade inibitória pode estar relacionada inibição do receptor da PGE ou ainda bloquear pontos na via de sinalização induzida pela PGE2.

O remédio Ben-Cha-Moon-Yai (BMY) utilizado na medicina tradicional tailandesa como anti-inflamatório, analgésico e antipirético composto de cinco extratos de raiz de ervas com medidas iguais: *Aegle marmelos*, *Oroxylum indicum*, *Dimocarpus longan*, *Dolichandrone serrulata* e *Walsura trichostemon* Miq. estes extratos exibiram propriedades anti-inflamatórias, o que pode ser devido à sua atividade no sistema de prostaglandinas<sup>57</sup>. Informações observadas nas formulações aqui apresentas (tabela 6).

As pesquisas têm revelado que *Allium cepa* L. (Liliaceae), a popular cebola, é consumida em todo o mundo. As substâncias que compõem a cebola, incluindo saponinas, agliconas, quercetina, ceptanos, flavonoides, organossulfurados e compostos fenólicos, mostraram várias propriedades farmacológicas e efeitos terapêuticos. Os resultados do uso dos derivados da cebola no estresse oxidativo, sistema inflamatório e imunológico foram exibidos apontando sua importância terapêutica no tratamento de diversas doenças relacionadas ao estresse oxidativo, inflamação e desregulação imunológica.<sup>58</sup> Atividades farmacológicas semelhantes foram observadas com os derivados da semente de *Platonia insignis*.

Em seguida, foi avaliada a atividade da formulação F1 sobre o edema de pata induzido por Zymosan (zy). Esse modelo experimental de artrite em roedores é amplamente utilizado pois apresenta semelhanças com doenças articulares em humanos. Normalmente ocorre infiltração de leucócitos, formação de edema e alterações histopatológicas de forma agudizada.<sup>59,60</sup>

Observa-se também a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-1 $\beta$  e IL-6, hipertrofia da articulação sinovial e recrutamento de neutrófilos. Os neutrófilos são as principais células presentes no fluido sinovial das articulações com artrite, os mesmos são frequentemente encontrados próximos às áreas de erosão da cartilagem, favorecendo a formação de danos no tecido cartilaginoso e matriz óssea. Isso acaba favorecendo a liberação de substâncias oxidantes e enzimas proteases, contribuindo para a progressão da doença.<sup>61,62</sup> Também é comum o aumento de liberação de ROS, enzimas com alto poder destrutivo da cartilagem, o que culmina com quadro doloroso intenso nas articulações e algumas limitações socioeconômicas importantes, principalmente na locomoção e na capacidade laboral. Isso ocorre principalmente na presença de infiltração de neutrófilos na região articular.<sup>63,64,65</sup>

Essas condições inflamatórias são observadas de maneira semelhante na fase aguda da artrite reumatóide e osteoartrite. Logo, a administração intra-articular de Zymosan é um modelo experimental que promove parâmetros inflamatórios semelhantes à AR.<sup>66</sup> O mesmo é um polissacarídeo extraído da parede do fungo *Saccharomyces cerevisiae*,<sup>67</sup> sendo reconhecido por receptor selectina-1, expressos em monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas.<sup>68</sup>

Após o seu reconhecimento pelos macrófagos, o Zymosan interage com o receptor toll-like (TLR2) na superfície das células e induz a ativação do fator NF- $\kappa$ B, favorecendo a produção de citocinas inflamatórias.<sup>69,70</sup>

A quercetina é o flavonoide bastante comum na natureza e expõe propriedades antioxidantes proeminentes, abrangendo eliminação de radicais de oxigênio, redução da peroxidação lipídica e quelação de íons metálicos. Indicadores revelam que a quercetina inibe a expressão de citocinas pró-

inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$ ) eliminando a sinalização de NF- $\kappa$ B ((factor nuclear kappa B) decresce o edema da pata e a hiperalgesia, acautela a atenuação dos níveis de GSH (glutathiona) provocados por agentes inflamatórios, e diminui o recrutamento de neutrófilos pela interdição da sinalização celular responsável pela polimerização da actina<sup>71</sup>. Além disso, a quercetina evita precisamente a proliferação de sinoviócitos e a angiogênese em um processo inflamatório relacionado à artrite, mostrando seu potencial como fármaco antirreumática. Considerando as evidências aqui descritas, os efeitos da quercetina foram investigados na artrite experimental induzida por zymosan em camundongos com foco em eventos moleculares regulados pelos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e Nrf2(fator nuclear derivado de eritróide 2).<sup>71</sup> Respostas semelhantes as obtidas neste estudo.

Em um modelo de artrite induzido por Zymosan, em que foi utilizado o óleo de pequi como pré-tratamento em ratos, foi observado que houve inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF –  $\alpha$  e IL –  $I\beta$ ). Aparentemente, esta ação pode estar envolvida com a inibição da migração de neutrófilos, com respostas semelhantes às encontradas neste estudo.<sup>72</sup>

Em conclusão, foi evidenciado que no pré-tratamento com emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam (F1) nas doses de 5 e 10mg/kg (v.t) em artrite induzido por cristais de urato monossódico em ratos na região tibiotársica, com avaliação do edema após 24h e 72h, detectou-se que houve redução do edema quando comparadas com o veículo. A dose de maior significância estatística foi 5 mg/kg.

No pré-tratamento com emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam (F1) no edema de pata induzido por carragenina em ratas nas doses de 0,25; 0,5 e 1 mg/kg (v.t) com avaliações da 1ª h a 5ª h, foi notificado redução do edema com significância estatística nos intervalos de tempos conforme protocolo de artrite para todas as doses quando comparados com o veículo (gel Poloxamer) e controle positivo (gel de Piroxicam).

No pré-tratamento com emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam (F1) e emulgel de manteiga de bacuri (F2), ambas na dose de 5 mg/kg (v.t) no edema de pata induzido por histamina em ratos, foi observado que houve involução do edema nos tempos de 30 a 90 minutos quando comparados com o veículo.

No pré-tratamento com emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam (F1) e emulgel de manteiga de bacuri ambas na dose 0,5 mg/kg (v.t) no edema de pata induzido por prostaglandina em ratos, foi observado que houve atividade inibitória do edema atividade que pode estar associada a inibição do receptor PGE.

No pré-tratamento com emulgel de manteiga de bacuri e Piroxicam (F1) no edema tibiotársica induzido por Zymosan em ratos na dose de 0,5 mg/kg (v.t), na avaliação do edema no período de 1h a 6h, foi detectado inibição do edema quando confrontado com o controle positivo (gel de Piroxicam

0,5%) na dose de 5 mg/kg (v.t) e veículo. Quanto à formulação F2, esta apresentou inibição discreta quando comparado com o veículo, situação esperada frente à ação da F1, que apresentou eficácia superior ao Piroxicam comercializado.

## 5 CONCLUSÃO

Conforme os resultados obtidos, foi possível concluir que, até o presente momento, não existe emulgel de bacuri/piroxicam tópico comercialmente registrado. Embora o registro de patente nº BR 10202302227849, intitulado; “Emulgel tópico de manteiga de bacuri (*Platonia Insignis* Mart.) para o tratamento da artrite”, parte integrante deste artigo foi recentemente publicada da revista do INPI. As formulações não apresentaram toxicidade dérmica e detém atividade antiartrítica comprovada em ensaios pré-clínicos. O emulgel de piroxicam revelou atividade superior ao piroxicam comercializado.

As formulações exibiram potencial efeito-associativo com grande eficácia farmacológica para o uso tópico da artrite, essencialmente em idosos haja vista a quantidade de medicamentos orais utilizados por esta clientela, que se expõe aos efeitos colaterais dos AINEs orais. Esta formulação possui características organolépticas agradáveis e, por ser um produto originário de plantas medicinais, é de fácil acesso, além de excelentes aderência, espalhabilidade e entrega do princípio ativo do fármaco no sítio da dor.

## REFERÊNCIAS

R. H. Brophy and Y. A. Fillingham, "AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition," *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 30, no. 9, pp. e721–e729, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-21-01233>

M.U. Rezende, G. C. Campos and A. F. Pailo, "Conceitos atuais em osteoartrite," *Acta Ortopédica Brasileira*, vol. 21, no. 2, pp. 120–122, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-78522013000200010>

American Academy of Orthopaedic Surgeons, "*Management of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty): evidence-based clinical practice guideline*," Rosemont: AAOS, 2021. <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-knee/oak3cpg.pdf>

S. L. Mihalko, P. Cox and D. P. Beavers et al., "Effect of intensive diet and exercise on self-efficacy in overweight and obese adults with knee osteoarthritis: The IDEA randomized clinical trial," *Translational Behavioral Medicine*, vol. 9, no. 2, pp. 227-235, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/tbm/iby037>

G. D. Miller, B. J. Nicklas, C. Davis et al., "Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis," *Obesity (Silver Spring)*, vol. 14, no. 7, pp. 1219-1230, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.139>

M. Yilmaz, M. Sahin and Z. C. Algun, "Comparison of effectiveness of the home exercise program and the home exercise program taught by physiotherapist in knee osteoarthritis," *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, vol. 32, no. 1, pp. 161-169, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3233/bmr-181234>

S. Y. Pan, S. F. Zhou, S. H. Gao et al., "New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 627375, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/627375>

D. A. Dias, S. Urban and U. Roessner, "A historical overview of natural products in drug Discovery," *Metabolites*, vol. 2, no. 2, pp. 303-336, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>

L. P. Aguiar, R. W. Figueredo, R. E. Alves et al., "Physical and physico-chemical characterization of fruits from different genotypes of bacuri (*Platonia insignis* Mart.)," *Food Science and Technology*, vol. 28, no. 2, pp. 423-428, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612008000200024>

R. Q. Santos Jr, L. C. Soares, A. L. M. Maia Filho et al., "Estudo histológico da cicatrização de feridas cutâneas utilizando a banha de bacuri (*Platonia insignis* Mart.)," *ConScientiae Saúde*, vol. 9, no. 4, pp. 575-581, 2010. DOI: <https://doi.org/10.5585/conssaude.v9i4.2357>

J. S. Costa Jr, C. M. Feitosa, A. M. G. L. Citó et al., "Evaluation of effects of ethanolic extract (EE) from *Platonia insignis* Mart. on pilocarpine-induced seizures," *Journal of Biological Sciences*, vol. 10, no. 8, pp. 747-753, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3923/jbs.2010.747.753>

M. S. M. Rufino, R. E. Alves, E. S. Brito et al., "Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil," *Food Chemistry*, vol. 121, no. 4, pp. 996-1002, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.037>

P. Silva, M. P. Silva, C. G. Oliveira et al., "Garcinielliptone FC: antiparasitic activity without cytotoxicity to mammalian cells," *Toxicology in Vitro*, vol. 29, no. 4, pp. 681-687, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.12.014>

V. R. Coelho, L. S. Prado, R. R. Rossato et al., "A 28-day sub-acute genotoxic and behavioural assessment of garcinielliptone FC," *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 123, no. 2, pp. 207-212, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13010>

N. Cavalcante, C. M. Feitosa, F. P. S. Santos et al., "Elaboration and characterization of the inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and the anticholinesterase 2-oleyl-1, 3-dipalmitoyl-glycerol extracted from the seeds of *Platonia insignis* MART," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1177, pp. 286-301, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.067>

F. A. Freitas, R. C. Araújo, E. R. Soares et al., "Biological evaluation and quantitative analysis of antioxidant compounds in pulps of the Amazonian fruits bacuri (*Platonia insignis* Mart.), ingá (*Inga edulis* Mart.), and uchi (*Sacoglottis uchi* Huber) by UHPLC-ESI-MS/MS," *Journal of Food Biochemistry*, vol. 42, no. 1, Article ID e12455, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.12455>

D. C. Bilanda, T. Dimo, P. D. D. Djomeni et al., "Antihypertensive and antioxidant effects of *Allanblackia floribunda* Oliv. (Clusiaceae) aqueous extract in alcohol-and sucrose-induced hypertensive rats," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 128, no. 3, pp. 634-640, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.02.025>

D. D. R. Arcanjo, J. S. Costa-Júnior, L. H. P. Moura et al., "Garcinielliptone FC, a polyisoprenylated benzophenone from *Platonia insignis* Mart., promotes vasorelaxant effect on rat mesenteric artery," *Natural Product Research*, vol. 28, no. 12, pp. 923-927, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.889136>

M. C. S. Mendes, G. A. L. Oliveira, J. S. Lacerda et al., "Evaluation of the cicatrizant activity of a semisolid pharmaceutical formulation obtained from *Platonia insignis* Mart," *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 9, no. 6, pp. 154-164, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJPP2014.%204169>

Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 166*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

Brasil, Ministério da Saúde. *Resolução da Diretoria Colegiada: RDC, nº 318, de 6 de novembro de 2019*: Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

OECD principles of corporate governance. Paris: OECD Publications, 2004.

S. Banerjee, P. Chattopadhyay, A. Ghosh et al., “Acute dermal irritation, sensitization, and acute toxicity studies of a transdermal patch for prophylaxis against (+/-) anatoxin-a poisoning,” *International Journal of Toxicology*, vol. 32, no. 4, pp. 308–313, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1177/1091581813489996>

V. Subota, I. Mirkov, J. Demenesku et al., “Transdermal toxicity of topically applied anticoagulant rodenticide warfarin in rats,” *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 41, pp. 232–240, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.12.006>

İ. Eroğlu, E. Azizoğlu, M. Özyazici et al., “Effective topical delivery systems for corticosteroids: dermatological and histological evaluations,” *Drug Delivery*, vol. 23, no. 5, pp. 1502–1513, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.960981>

C. J. Ugwah-Oguejiofor, C. O. Okoli, M. O. Ugwah et al., “Acute and sub-acute toxicity of aqueous extract of aerial parts of *Caralluma dalzielii* NE Brown in mice and rats,” *Heliyon*, vol. 5, no. 1, Article ID, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01179>

C. B. Antonio, T. D. Costa, G. Neves et al., “Métodos de transposição de doses obtidas em farmacologia pré-clínica para ensaios clínicos fase 1: antipsicóticos como estudo de caso,” *Latin American Journal of Pharmacy*, vol. 28, no. 5, pp. 715-722, 2009. [http://www.latamjpharm.org/resumenes/28/5/LAJOP\\_28\\_5\\_1\\_11.pdf](http://www.latamjpharm.org/resumenes/28/5/LAJOP_28_5_1_11.pdf)

B. G. Reigner and K. Blesch, “Estimating the starting dose for entry into humans: principles and practice,” *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, no. 12, p. 835-845, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-001-0405-6>

PREUSS, Sabrina et al. *Impacto da criação da CEUA/UFSC e do Conselho Nacional de controle de experimentação animal (CONCEA) sobre o número de animais utilizado para pesquisa na UFSC*. Florianópolis: UFSC, 2018.

M. Rasool and P. Varalakshmi, “Immunomodulatory role of *Withania somnifera* root powder on experimental induced inflammation: An in vivo and in vitro study,” *Vascular Pharmacology*, vol. 44, no. 6, pp. 406–410, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2006.01.015>

E. E. Valentin, S. A. Teixeira, M. N. Muscará. Efeito protetor do sulfeto de hidrogênio na artrite aguda induzida por carragenina. Congresso do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. *Anais... Comissão de Cultura e Extensão Universitária do ICB/USP*, 2008.

M. I. Calvo, “Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L.,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 107, no. 3, pp. 380–382, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.037>

S. MD, N. A. Alhakamy, H. M. Aldawsari et al., “Improved Analgesic and Anti-Inflammatory Effect of Diclofenac Sodium by Topical Nanoemulgel: Formulation Development - In Vitro and In Vivo Studies,” *Journal of Chemistry*, vol. 2020, no. 4071818, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4071818>

C. A. Winter, E. A. Risley and G. W. “Nuss, Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs,” *Experimental Biology and Medicine*, vol. 111, no. 3, pp. 544–547, 1962. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

C. M. Feitosa, P. R. P. Santos, R. M. Freitas et al., “Ensaio pré-clínicos em ratos tratados com 1, 3-diestearil-2-oleilglicerol, constituinte isolado de *Platonia insignis*,” *Conscientiae Saúde*, vol. 14, no. 4, pp. 555–567, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5585/conssaude.v14n4.5658>

L. S. Silva and F. S. F. Cruz, “Anti-inflamatórios não esteroidais: não seletivos ou seletivos, qual o melhor?” *Salão do Conhecimento*, 2015.

J. F. Ribeiro, M. L. F. Figueiredo, A. L. M. Carvalho et al., “Pharmacological actions of bacuri butter (*Platonia insignis* Mart.): An integrative review,” *Revista Rene*, vol. 22, Article ID e59963, 2021. DOI: <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20212259963>

J. S. Costa Jr, A. B. F. Ferraz, B. A. B. Filho et al., “Evaluation of antioxidant effects in vitro of garcinielliptone FC (GFC) isolated from *Platonia insignis* Mart,” *Journal of Medicinal Plants Research*, vol. 5, no. 2, pp. 293-299, 2011. DOI: <https://doi.org/10.5897/JMPR.9000617>

J. S. Costa Jr, A. A. C. Almeida, A. B. F. Ferraz et al., “Cytotoxic and leishmanicidal properties of garcinielliptone FC, a prenylated benzophenone from *Platonia insignis*,” *Natural Product Research*, vol. 27, no. 4-5, pp. 470-474, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.695363>

G. P. Santos. Potencial antioxidante, análise de açúcares e ácidos orgânicos em polpas in natura, polpas liofilizadas e farinhas de acerola (*Malpighia emarginata*), graviola (*Annona muricata* L.) e mangaba (*Hancornia speciosa*). Dissertation (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2014.

M. Fidanboyly, L. A. Griffiths and S. J. L. Flatters, “Global inhibition of reactive oxygen species (ROS) inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy,” *PloS One*, vol. 6, no. 9, Article ID e25212, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025212>

J. Yowtak, K. Y. Lee, H. Y. Kim et al., “Reactive oxygen species contribute to neuropathic pain by reducing spinal GABA release,” *Pain*, vol. 152, no. 4, pp. 844-852, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.pain.2010.12.034>

N. Mayouf, N. Charef, S. Saoudi et al., “Antioxidant and anti-inflammatory effect of *Asphodelus microcarpus* methanolic extracts,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 239, Article ID 111914, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111914>

E. Tamaddonfard, A. A. Farshid and L. Hosseini, “Crocin alleviates the local paw edema induced by histamine in rats,” *Avicenna Journal of Phytomedicine*, vol. 2, no. 2, pp. 97–104, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25050237/>

M. Jutel, M. Akdis and C. A. Akdis, “Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 39, no. 12, pp. 1786-1800, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03374.x>

- A. Riedl, M. Schlederer, K. Pudelko et al., "Comparison of cancer cells in 2D vs 3D culture reveals differences in AKT–mTOR–S6K signaling and drug responses," *Journal of Cell Science*, vol. 130, no. 1, pp. 203-218, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.188102>
- D. J. Marmitt, C. Rempel, M. I. Goettert et al. "Plantas medicinais da RENISUS com potencial anti-inflamatório: revisão sistemática em três bases de dados científicas," *Revista Fitos*, vol. 9, no. 2, pp. 129-144, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150011>
- K. F. A. Castelo et al. Estudo químico dos extratos ativos de bacuri (*Platonia insignis*). Dissertation (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018.
- R. B. van Breemen, Y. Tao and W. Li, "Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*)," *Fitoterapia*, vol. 82, no. 1, pp. 38-43, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.09.004>
- S. G. Sparg, M. E. Light and J. van Staden, "Biological activities and distribution of plant saponins," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 94, no. 2-3, pp. 219-243, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.05.016>
- W. Zhonglin, C. Lei, H. Kit-Tai et al., "Testing and application of the mediating effects," *Acta Psychologica Sinica*, vol. 36, no. 5, pp. 614-620, 2004. <https://journal.psych.ac.cn/acps/EN/abstract/abstract2852.shtml>
- R. F. Claudino. Caracterização farmacológica e molecular dos mecanismos envolvidos no edema de pata induzido pela prostaglandina E2 (PGE2) em camundongos. Dissertation (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2006.
- T. Rashid and M. Seligman, "*Psicoterapia positiva: manual do terapeuta*," Artmed Editora, 2019.
- R. L. Poluha, and E. Grossmann. Mediadores inflamatórios relacionados às disfunções temporomandibulares artrogênicas. *BrJP*, vol. 1, no. 1, pp. 60-65, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180013>
- D. L. Dewitt, "Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1083, no. 2, pp. 121-134, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(91\)90032-d](https://doi.org/10.1016/0005-2760(91)90032-d)
- Dey, M. Lejeune and K. Chadee, "Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract," *British Journal of Pharmacology*, vol. 149, no. 6, pp. 611-623, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706923>
- C. Kiratipaiboon, P. W. D. Wanasa, A. Hasriadi et al., "Herbal root extracts in Ben-Cha-Moon-Yai remedy attenuated pain-like behaviors and inflammation through the opioid and prostaglandin systems," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 290, Article ID 115088, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115088>
- N. Marefati, V. Ghorani, F. Shakeri et al., "A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents," *Pharmaceutical Biology*, vol. 59, no. 1, pp. 285-300, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1874028>

J. L. Cash, G. E. White and D. R. Greaves, "Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation," *Methods in Enzymology*, vol. 461, pp. 379-396, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(09\)05417-2](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(09)05417-2)

M. Dolati, K. Rezaei, Z. P. Vanak et al., "Study of the effects of essential oils of cumin, savory and cardamom as natural antioxidants on the flavor and oxidative stability of soybean oil during the storage," *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, vol. 19, no. 1, pp. 176-184, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.935030>

B. W. Bardoel, E. F. Kenny, G. Sollberger et al., "The balancing act of neutrophils," *Cell Host & Microbe*, vol. 15, no. 5, pp. 526-536, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.04.011>

T. Németh and A. Mócsai, "The role of neutrophils in autoimmune diseases," *Immunology Letters*, vol. 143, no. 1, pp. 9-19, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.01.013>

R. Cascão, H. S. Rósario, M. M. Souto-Carneiro et al., "Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors," *Autoimmunity Reviews*, vol. 9, no. 8, pp. 531-535, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.013>

N. Burska, L. Hunt, M. Boissinot et al. "Autoantibodies to posttranslational modifications in rheumatoid arthritis," *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 492873, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/492873>

J. K. Kundu and S. Young-Joon, "Emerging avenues linking inflammation and cancer." *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 52, no. 9, pp. 2013-2037, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.035>

C. F. S. Guazelli, L. Staurenngo-Ferrari, A. C. Zarpelon et al., "Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 102, pp. 175-184, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.057>

P. H. S. F. Bringel, G. F. O. Marques, M. G. Q. Martins et al., "The lectin isolated from the alga *hypnea cervicornis* promotes antinociception in rats subjected to zymosan-induced arthritis: Involvement of cGMP signalization and cytokine expression," *Inflammation*, vol. 43, no. 4, pp. 1446-1454, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01222-z>

J. A. Willment, H. H. Lin, D. M. Reid et al., "Dectin-1 expression and function are enhanced on alternatively activated and GM-CSF-treated macrophages and are negatively regulated by IL-10, dexamethasone, and lipopolysaccharide," *The Journal of Immunology*, vol. 171, no. 9, pp. 4569-4573, 2003. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.9.4569>

P. R. Taylor, G. D. Brown, D. M. Reid et al., "The  $\beta$ -glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages," *The Journal of Immunology*, vol. 169, no. 7, pp. 3876-3882, 2002. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3876>

A. C. Zarpelon, L. G. Pinto, T. M. Cunha et al., "Endothelin-1 induces neutrophil recruitment in adaptive inflammation via TNF $\alpha$  and CXCL1/CXCR2 in mice," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 90, no. 2, pp. 187-199, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1139/y11-116>

Oliveira, Francisco Fábio Bezerra. *Efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do óleo da polpa de pequi *Caryocar coriaceum* Wittm na artrite induzida por zymosan em ratos*. Dissertation (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), 2015.