

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**“Potencial anti-inflamatório e anti-micobacteriano do extrato etanólico das
folhas de *Vatairea macrocarpa* (angelim-do-cerrado) *in vitro* e *in vivo*”**

ELISANGELA DOS SANTOS PROCOPIO

**Dourados - MS
2024**

Elisangela dos Santos Procopio

“Potencial anti-inflamatório e anti-micobacteriano do extrato etanólico das folhas de *Vatairea macrocarpa* (angelim-do-cerrado) *in vitro* e *in vivo*”

Área do CNPq:

Tese, apresentada como defesa ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Candida Aparecida Leite Kassuya

Co-orientadora: Dr^a. Maria Helena Verdan

**Dourados - MS
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

P963" Procopio, Elisangela Dos Santos

"Potencial anti-inflamatório e anti-micobacteriano do extrato etanólico das folhas de Vatairea macrocarpa (angelim-do-cerrado) in vitro e in vivo" [recurso eletrônico] / Elisangela Dos Santos Procopio. -- 2025.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Candida Aparecida Leite Kassuya.

Coorientadora: Maria Helena Verdan.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2024.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Fabaceae. 2. Angelim-do-cerrado. 3. Bacilo cslmette-guerin. 4. Mycobacterium tuberculosis.
5. Modelos animais. I. Kassuya, Candida Aparecida Leite. II. Verdan, Maria Helena. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
PROPP - Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR ELISANGELA DOS SANTOS PROCOPIO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "FARMACOLOGIA".

Aos três dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e quatro, às oito horas e trinta minutos, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada " "Potencial anti-inflamatório e anti-micobacteriano do extrato etanólico das folhas de *Vatairea macrocarpa* (angelim-do-cerrado) in vitro e in vivo""", apresentada pela doutoranda Elisangela dos Santos Procopio, do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof.ª Dr.ª Candida Aparecida Leite Kassuya/UFGD (presidente/orientadora), Prof. Dr. Fabio Juliano Negrão/UFGD (membro titular interno), Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros/UFGD (membro titular interno), Prof.ª Dr.ª Ariele Cristina Arena/UNESP (membro titular interno), Prof. Dr. Maicon Matos Leitão/UNIGRAN (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua Tese, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada Aprovada. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 03 de setembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
CANDIDA APARECIDA LEITE KASSUYA
Data: 29/01/2025 18:16:41-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.ª Dr.ª Candida Aparecida Leite Kassuya
Presidente/Orientadora

Documento assinado digitalmente
FABIO JULIANO NEGRAO
Data: 11/02/2025 10:50:07-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Fabio Juliano Negrão
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
MARCIO EDUARDO DE BARROS
Data: 12/02/2025 11:19:37-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Marcio Eduardo de Barros
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
ARIELLE CRISTINA ARENA
Data: 12/02/2025 10:55:27-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof.ª Dr.ª Ariele Cristina Arena
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
MAICON MATOS LEITAO
Data: 30/01/2025 12:40:14-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. Maicon Matos Leitão
Membro Titular Externo

{PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP}

ATA HOMOLOGADA PELO(A) PRÓ-REITOR(A) DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UFGD
PROPP/UFGD

Página 3

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Efeitos do extrato etanolico <i>Vatairea Macrocarpa</i> na atividade fagocítica de neutrófilos induzida por Zymosan.	37
Figura 2 - Efeitos do extrato etanólico de <i>V. macrocarpa</i> na migração leucocitária no teste de pleurisia induzida por carragenina.	38
Figura 3 - Efeitos do extrato etanólico de <i>V. macrocarpa</i> na migração leucocitária empleurisia induzida por BCG.	39
Figura 4 - Efeitos do extrato etanólico de <i>V. macrocarpa</i> no teste agudo de hiperalgesia mecânica, edema e alodina ao frio induzida por CFA.	40
Figura 5 - Efeitos do extrato etanólico de <i>V. macrocarpa</i> no teste crônico de hiperalgesia mecânica, edema e alodinia ao frio induzida por CFA.	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIEs	Anti-inflamatórios esteroidais
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AP-1	Proteína ativadora 1
BCG	<i>Bacillus Calmette Guérin</i>
CFA	Adjuvante Completo de Freund
COX-1 e COX-2	Ciclo-oxigenase-1 e 2
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
EEVM	Extrato Etanólico de folhas <i>Vatairea macrocarpa</i>
GAE	Equivalente de ácido gálico
IL	Interleucina
IFN- γ	Interferon gama
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MTT	Brometo de Metil Metiltiazolildifenil-tetrazólio
NF- κ B	Fator nuclear Kappa B
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PLA2	Fosfolipase A2
RUE	Equivalente de rutina
TAE	Equivalente de taninos
TCD4 ⁺ e TCD8 ⁺	Linfócitos T
TLRs	Receptores toll like
tmTNF	Fator de necrose tumoral transmembrana
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

“Potencial anti-inflamatório e anti-micobacteriano do extrato etanólico das folhas de *Vatairea macrocarpa* (angelim-do-cerrado) *in vitro* e *in vivo*”

RESUMO

Vatairea macrocarpa (Benth) Ducke, conhecida popularmente como angelim do cerrado, maleiteira ou amargoso, pertencente à família *Fabaceae*, tem indicação popular para tratar doenças reumáticas, bem como para os aspectos inflamatórios em geral como dores, lesões e inchaços. As doenças reumáticas afetam 0,3-1,0% da população mundial e o tratamento de longo prazo com medicamentos convencionais levam a efeitos adversos. O objetivo deste estudo foi investigar as propriedades anti-inflamatórias e anti-micobacteriano do extrato etanólico das folhas de *V. macrocarpa* (EEVM) em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*. O EEVM foi analisado quimicamente por espectrofotometria e a caracterização dos compostos foi realizada por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa. O EEVM foi avaliado *in vitro* por dois testes, o de brometo de metiltiazolildifenil-tetrazólio (MTT) (3, 10, 30 e 90 µg/mL) e atividade fagocítica de neutrófilos (1, 3 e 10 µg/mL). Para modelos *in vivo*, o EEVM (10, 30, 100 e 300 mg/kg) foi administrado por via oral (v.o) para avaliação anti-inflamatória em pleurisia induzida por carragenina em camundongos Swiss. O EEVM (30 e 100 mg/kg, v.o.) foi testado contra a inflamação persistente da pata induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA) e pleurisia induzida por *Mycobacterium bovis* (bacilo Calmette-Guerin - BCG) em camundongos C57bL6. A composição química do EEVM mostrou 157,06 mg GAE/g em relação aos compostos fenólicos, 82,13 mg RUE/g em relação aos flavonoides e 48,99 mg TAE/g em relação aos taninos. Dentre os flavonoides foram identificados catequina, epicatequina e kaempferol-3-O- α -L-rhamnopyranosídeo. As doses de 30, 100 e 300 mg/kg de EEVM reduziram significativamente a migração de leucócitos no exsudado pleural após injeção de carragenina ($P < 0,001$) com uma inibição máxima de 86,4%. Na avaliação da exsudação proteica, as doses de EEVM de 100 e 300 mg/kg demonstraram uma diferença significativa com uma inibição máxima de 89%. Nos exsudados pleurais induzidos por BCG, o valor inibitório máximo para a migração de leucócitos foi de 82,7% (dose de 300 mg/kg de EEVM). A avaliação em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* mostrou características anti-inflamatórias e anti-micobacteriana do EEVM como um agente natural contra doenças inflamatórias.

Palavras-chave: *Fabaceae*, angelim-do-cerrado, *Bacilo calmette-guerin* (BCG), *Mycobacterium tuberculosis*, Modelos animais.

“ Anti-inflammatory and anti-mycobacterial potential of the ethanol extract of the leaves of *Vatairea macrocarpa* (angelim-do-cerrado) *in vitro* and *in vivo*”

ABSTRACT

Vatairea macrocarpa (Benth) Ducke, popularly known as angelim do cerrado, maleiteira or amargoso, belonging to the Fabaceae family, has a popular indication for treating rheumatic diseases, as well as general inflammatory aspects such as pain, lesions, and swelling. Rheumatic diseases affect 0.3-1.0 per cent of the world's population, and long-term treatment with conventional drugs leads to adverse effects. The aim of this study was to investigate the anti-inflammatory and anti-mycotic properties of the ethanolic extract of *V. macrocarpa* leaves (EEVM) in experimental models *in vivo* and *in vitro*. The EEVM was chemically analyzed by spectrophotometry, and the compounds were characterized by nuclear magnetic resonance and mass spectrometry. The EEVM was evaluated *in vitro* in two tests: methylthiazolyl diphenyl tetrazolium bromide (MTT) (3, 10, 30 and 90 µg/mL) and neutrophil phagocytic activity (1, 3 and 10 µg/mL). For *in vivo* models, EEVM (10, 30, 100, and 300 mg/kg) was administered orally (v.o) for anti-inflammatory evaluation in carrageenan-induced pleurisy in Swiss mice. EEVM (30 and 100 mg/kg, v.o.) was tested against persistent paw inflammation induced by Complete Freund's Adjuvant (CFA) and pleurisy induced by *Mycobacterium bovis* (bacillus Calmette-Guerin - BCG) in C57bL6 mice. The chemical composition of the EEVM showed 157.06 mg GAE/g for phenolic compounds, 82.13 mg RUE/g for flavonoids and 48.99 mg TAE/g for tannins. Among the flavonoids, catechin, epicatechin and kaempferol-3-O-a-L-rhamnopyranoside were identified. The doses of 30, 100 and 300 mg/kg of EEVM significantly reduced leukocyte migration in pleural exudate after carrageenan injection ($P < 0.001$) with maximal inhibition of 86.4%. In protein exudation evaluation, EEVM doses of 100 and 300 mg/kg demonstrated significant difference with maximal inhibition of 89%. In pleural exudates induced by BCG, the maximal inhibitory value for leukocyte migration was 82.7% (dose of 300 mg/kg of EEVM). Evaluation of *in vitro* and *in vivo* experimental models showed the anti-inflammatory and anti-mycobacterial characteristics of *V. macrocarpa* as a natural agent against inflammatory diseases.

Keywords: Fabaceae. angelim-of-cerrado. *Bacillus calmette guerin* (BCG). *Mycobacterium tuberculosis*. Animals model.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Inflamação	12
2.2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e inflamação	13
2.3 Modelos experimentais de inflamação	14
2.4 Fármacos utilizados no tratamento de inflamação	15
2.5 Família <i>Fabaceae</i> o gênero <i>Vatairea</i> e a espécie <i>macrocarpa</i>	16
2.6 Propriedades terapêuticas de <i>Vatairea</i>	16
2.7 Estudos farmacológicos de <i>Vatairea</i>	17
2.8 Substâncias químicas obtidas de <i>Vatairea macrocarpa</i>	18
3 OBJETIVOS	19
4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
5 APÊNDICES	26
5.1 Artigo 1: Anti-inflammatory properties of ethanolic extract from <i>Vatairea macrocarpa</i> leaves	26
6.CONCLUSÃO	49
7.OBJETIVOS SECUNDARIOS À TESE	50
7.1 Artigos publicados como objetivo secundarios à tese	
8 ANEXOS	51
8.1 Aprovação do Comitê de ética (CEUA)	52

1 INTRODUÇÃO

Inflamação é uma resposta do sistema imunológico desencadeada por estímulos físicos, químicos ou por agentes infecciosos como bactérias, fungos ou vírus. A resposta inflamatória é caracterizada pela presença de mediadores inflamatórios que podem levar a exacerbação desse fenômeno (Singh *et al.*, 2019) por falha dos mecanismos de defesa, pode levar a inflamação crônica pelo acúmulo de macrófagos, leucócitos, linfócitos, acúmulo de citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-12, interferon- γ (Roe, 2021). O acúmulo desses marcadores inflamatórios causa dor, em decorrência da sensibilização de nociceptores pelo sistema nervoso central, pelo aumento de citocinas e aumento da permeabilidade vascular no local lesado ou infectado (Harth, Nielson, 2019). A inflamação pode ser tratada com analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com análogos de glicocorticoides anti-inflamatórios esteroides (AIEs), os quais podem apresentar efeitos adversos (Harth, Nielson, 2019).

Plantas medicinais têm sido utilizadas desde as civilizações pré-históricas no mundo, como fonte de tratamento natural (Khumalo *et al.*, 2022). Sendo trabalhadas como fitoterápicas, muitas tem a presença de compostos bioativos, sendo utilizadas através de chás, decoctos ou tinturas (Saleh *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2023).

Atualmente os bioativos que tem sido foco de pesquisas são os compostos fenólicos, taninos, glucosinolatos, alcaloides, terpenoides destacando-se os flavonoides (catequinas, epicatequinas). Estes fitoquímicos têm sido relacionados em pesquisas com ação anti-inflamatórias e antinociceptivas (Saleh *et al.*, 2021; Sandoval-Avila, *et al.*, 2019).

As plantas medicinais têm sido testadas em modelos experimentais bem definidos na literatura científica, para que seja possível verificar a eficácia das indicações de uso medicinal; Dentre os modelos experimentais descritos na literatura destacam-se os modelos de inflamação, sendo teste de hiperalgesia induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA), peritonite induzida por zymosan, pleurisia induzida por carragenina e pleurisia induzida *Mycobacterium bovis* - *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) (Muley, Krustev, Mcdougall, 2015; Stewart, Beart, 2016; Khumalo *et al.*, 2022).

A *Vatairea macrocarpa* é uma árvore nativa da região do Cerrado brasileiro, conhecida popularmente como amargoso, maleiteira e angelim do cerrado (Costa, Lima, Silva, 2014). Suas folhas, casca do caule, sementes e raízes têm uso popular no tratamento de processos inflamatórios e infecciosos (Ottobelli *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2008;

Souza, Arruda, 2017). A *V. macrocarpa* é amplamente utilizada na medicina popular para o tratamento de doenças inflamatórias e dores. No entanto, a falta de estudos científicos comprobatórios limita seu uso em tratamentos convencionais. A realização de pesquisas experimentais em modelos animais e celulares pode validar as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas atribuídas a essa espécie, abrindo caminho para o desenvolvimento de novos fitoterápicos mais seguros e eficazes para o tratamento dessas condições. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar o extrato etanólico das folhas de *Vatairea macrocarpa* (EEVM) em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* de forma aguda e crônica para testar efeito anti-inflamatório, anti-micobacteriano e analgésico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Inflamação

O processo inflamatório é uma resposta complexa do organismo a estímulos nocivos, que pode ser desencadeado por diversos fatores, como lesões, infecções ou toxinas (Roe, 2021). Este processo é caracterizado por cinco sinais clássicos: dor, rubor, calor, edema e perda de função. Esses sinais resultam de uma série de eventos celulares e moleculares destinados a eliminar a causa da lesão, remover tecidos danificados e iniciar o processo de reparo (Cornelius *apud* Mosser, Hamidzadeh, Gonçalves, 2021).

O objetivo da inflamação é destruir todo o processo causado por dano ou injúria tecidual, recuperando de todo processo lesivo ou infeccioso, passando de agente passivo a ativo através dos mediadores para resolução e controle da inflamação, porém, esse processo de resolução pode levar a inflamação crônica, e enfatizar a dor pela presença excessiva de mediadores (Zhang *et al.*, 2022-a).

Devido à liberação desses mediadores químicos inflamatórios, como prostaglandinas e bradicinina, que sensibilizam as terminações nervosas na área afetada surge a dor (Afridi, *et al.*, 2021). A dor é definida como uma sensação desagradável, apresentando hiperalgesia mecânica a estímulos mecânicos, sensibilidade ao frio e calor por estímulos ao frio e térmicos (NEES *et al.*, 2023). O rubor e o calor resultam da vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, que aumenta o fluxo sanguíneo para a região afetada. Este aumento do fluxo sanguíneo é responsável pela coloração avermelhada e pelo aumento da temperatura na área inflamada. O edema ocorre devido ao acúmulo de fluidos e células inflamatórias no tecido intersticial,

causado pelo aumento da permeabilidade vascular. A perda de função é uma consequência da combinação desses fatores, resultando em comprometimento da função normal do tecido ou órgão afetado (Cornelius *apud* Mosser, Hamidzadeh, Gonçalves, 2021; Espinoza, Minami, 2018; Freyermuth *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022-b).

Ao detectar sinais de dano celular (DAMPs) ou infecção (PAMPs) através de um receptor de reconhecimento padrão, o inflamassoma ativa uma cascata de eventos que culminam na produção de mediadores inflamatórios. Essa resposta, quando desregulada, pode levar à inflamação crônica, caracterizada por uma resposta imune prolongada e danosa aos tecidos (Kelley *et al.*, 2019; Lenska-Mieciek *et al.*, 2023).

Tanto na inflamação aguda quanto crônica ocorre ativação dos mediadores inflamatórios, dentre eles o fator nuclear Kappa B (NF-KB), fator nuclear de células T ativadas, proteína ativadora-1 (AP-1), mediadores inflamatórios que sinalizam as citocinas para os biomarcadores, dentre elas as principais são interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína C reativa, proteína quimiotática de monócitos (Roe, 2021). Essa resposta ativa a caspase-1 que cliva a pró-interleucina -1 β e pró-IL-18 ativas. A IL-1 β controla a dor, a vasodilatação, atuando em tecidos danificados ou infectados, já a IL-18 produz interferon gama (IFN- γ) para estimular a resposta adaptativa, liberação de citocinas e geração de DAMPs respondendo à infecção (Rodriguez-Cruz, 2019; Kelley *et al.*, 2019).

2.2 *Mycobacterium tuberculosis* e inflamação

Os processos infecciosos são uma forma específica de inflamação causada por agentes etiológicos microbianos, como bactérias, vírus, fungos ou parasitas. A infecção pode também resultar de proteínas infectivas, conhecidas como prionas, que induzem alterações patológicas nas proteínas normais do hospedeiro. O processo inflamatório que se segue à infecção é uma tentativa do sistema imunológico de controlar e eliminar o agente infeccioso. No entanto, em alguns casos, a resposta inflamatória pode ser excessiva ou mal direcionada, levando a danos adicionais nos tecidos e ao agravamento da condição clínica levando até um processo de inflamação crônico (Frenkel *et al.*, 2020; Krstanović *et al.*, 2021; Espinoza, Minami, 2018; Freyermuth *et al.*, 2022).

A infecção por *M. tuberculosis* por exemplo induz a produção de moléculas inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 e TNF- α . A produção destas interleucinas ocorrerá pela ativação do inflamassoma em resposta ao reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e por receptores Toll-like (TLRs)

(Kelley *et al.*, 2019; Espinoza, MInami, 2018). Essa inflamação causada por agente etiológico como o *M. tuberculosis* aumenta a presença de IL-1 β , IL-6, IL-8e TNF- α (Roe, 2021; Iqbal, Fisher, Greaves, 2016).

Neste tipo de infecção também pode ocorrer o estímulo de células TCD4+ pela expressão antígeno MHC de classe II, células TCD8+ pela MHC de classe I, as células TCD4+ liberam IFN- γ , ativando os macrófagos produzindo óxido nítrico (NO) para levar a destruição do *M. tuberculosis*. As células TCD8+ por sua vez destroem os macrófagos infectados, porém os bacilos não são eliminados, permanecem no organismo (Bussi, Gutierrez, 2019) causando a tuberculose latente (Colangeli *et al.*, 2020). Podendo levar ao desenvolvimento de um processo infeccioso e inflamatório vigoroso, sendo possível o tratamento com antibióticos, o *Mycobacterium* por sua vez tem se tornado cada vez mais resistente (Sawicki, Ginalska, 2019).

Tratamentos para tuberculose ativa têm sido realizados com Isoniazida. Porém, o *M. tuberculosis* causa uma mutação em regiões promotoras 8 e 15 do DNA tornando-se resistente a esta droga (Ghosh, Saran, Sudipto, 2020).

A resistência a drogas tem se tornado uma preocupação global, ocorrendo principalmente com o *Mycobacterium* que causa doença fatal, portanto, necessita de drogas com alta eficácia para seu tratamento. É importante desenvolver novas drogas que atuam de forma efetiva contra o *Mycobacterium*, minimizando essa resistência (Ghosh, Saran, Sudipto, 2020). Uma maneira para ajudar no tratamento contra o *Mycobacterium* pode ser o desenvolvimento de novos fármacos ou terapias complementares aos fármacos existentes (Sawicki, Ginalska, 2019).

2.3 Modelos experimentais de inflamação

Modelos experimentais de inflamação são de grande importância atualmente. A partir destes modelos é possível desenvolver pesquisas para novas terapias farmacológicas, tornando as terapias existentes mais eficazes (Stewart, Beart, 2016). Testes experimentais de inflamação são realizados em animais *in vivo* e *ex vivo*, isto proporciona uma melhor compreensão de doenças e condições inflamatórias em humanos, além de tornar segura e eficaz o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas anti-inflamatórias e analgésicas (Muley, Krustev, Mcdougall, 2015).

Dentre os modelos experimentais com animais roedores *in vivo* que são utilizados em teste de inflamação, estão modelos de hiperalgesia induzida por Adjuvante Completo de Freund

(CFA), peritonite induzida por zymosan, pleurisia induzida por carragenina, pleurisia induzida *Mycobacterium bovis* - *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) (Muley, Krustev, Mcdougall, 2015; Stewart, Beart, 2016).

O modelo Adjuvante Completo de Freund (CFA) utiliza uma injeção intraplantar ou intrarticular de *Mycobacterium tuberculosis* morto em óleo de parafina, que resulta em inflamação crônica. Após sete dias é visível o aumento de volume tecidual, vermelhidão e necrose tecidual (Muley, Krustev, Mcdougall, 2015). O teste de CFA induz inflamação articular idêntica à artrite reumatoide, quando se realiza avaliação bioquímica e tecidual de material biológico. Esse teste observa a presença de mediadores e citocinas inflamatórias como prostaglandinas, IL-17, IL-2, TNF- α , leucotrienos B2, óxido nítrico, sinovite, e presença de inflamação poli articular que leva a degeneração articular (Muley, Krustev, Mcdougall, 2015).

Através do teste de CFA é possível avaliar a hiperalgesia mecânica, alodinia térmica e sensibilidade. A hiperalgesia mecânica avalia o limiar de retirada da pata quando estimulado pelo von Frey, a alodinia térmica avalia a sensibilidade ao calor pela placa quente, avalia a sensibilidade ao frio pela acetona (Nees *et al.*, 2023; Paracha *et al.*, 2022).

Já o modelo de peritonite induzida por zymosan é um modelo de inflamação aguda, no qual injeta-se zymosan no peritônio de camundongos. O zymosan é um agente aforístico da parede celular de levedura de *Saccharomyces cerevisiae*, o qual quando injetado no peritônio tem um pico de seis a oito horas, atraindo células de defesa, no caso leucócitos, após dezesseis horas inicia a eferocitose de macrófagos (Monroe *et al.*, 2016).

O zymosan tem em sua composição o β -glucano, este ao ser injetado na cavidade abdominal dos animais ativa o receptor *Toll-like* 2 (TLR2). A injeção na dose de 100 mg/kg/p e 500 mg/kg/p em camundongos provoca aumento de citocinas pró-inflamatória alteração patológica no intestino por translocação bacteriana para o peritônio. Além disso, o zymosan causa resposta associadas a DAMPs (Monroe *et al.*, 2016).

O modelo de pleurisia induzida por carragenina é um modelo de inflamação aguda. A carragenina é um extrato de polissacarídeos de algas marinhas vermelhas, que quando injetada na pleura de animais ocorre a liberação de efeitos pró-inflamatórios TNFa, IL-1b, IL-8 e anti-inflamatórios IL-6, IL-10, que promovem a vasodilatação, permeabilidade vascular levando a quimiotaxia e a fagocitose de corpos estranhos (Ekuadzi *et al.*, 2018; Ji, Xu, Gao 2014).

Mycobacterium bovis - *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) é uma micobactéria viva presente na vacina contra infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, a qual em contato com a pleura do animal gera uma resposta inflamatória, este tipo de inflamação é correlacionada a inflamação por patógenos, sendo um mecanismo de ação diferente da carragenina. Estudos

preconizam uma avaliação após quatorze dias de indução a inflamação no teste de pleurisia (Uysal *et al.*, 2018; Chavez-Galan *et al.*, 2017).

2.4 Fármacos utilizados no tratamento de inflamação

A inflamação é frequentemente tratada com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Esses fármacos atuam inibindo as ciclooxigenases (COX), enzimas que convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas, potentes mediadores da inflamação. A COX-1 está presente de forma constitutiva em diversos tecidos, sendo responsável pela produção de prostaglandinas com funções homeostáticas. Por outro lado, a COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios e infecciosos. A inibição seletiva da COX-2 reduz a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, aliviando a dor e a inflamação. Considerando que a enzima COX-2 está presente nos processos inflamatórios, sua inibição promove um efeito anti-inflamatório e analgésico (Perico *et al.*, 2023).

O mecanismo de ação dos AINEs baseia-se na inibição da síntese de prostaglandinas (PG), tromboxano e prostaciclina, no sistema nervoso central, inativando as enzimas COX-1 e COX-2. A redução da produção de mediadores inflamatórios desencadeia um bloqueio na sensibilização de nociceptores e consequente ativação das vias da dor (Eisenstein *et al.*, 2022).

Outra classe de anti-inflamatórios muito utilizado na prática clínica incluem anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) ou glicocorticóides que atuam mediante a inibição da Fosfolipase A2 e consequentemente a produção de mediadores pró-inflamatórios (Htun *et al.*, 2021). Portanto, a inflamação crônica e doenças imune podem ser tratadas com glicocorticoides por suas propriedades anti-inflamatórias, como inibir o NF-kB, e em reduzir a IL-6 e TNF- α (Perico *et al.*, 2023). Porém, os glicocorticoides podem apresentar efeitos adversos quando utilizados por tempo prolongado, dentre eles doenças cardíacas, hiperglicemia, obesidade, gastrite e osteoporose (Scherholz, Schlesinger, Androulakis, 2019).

2.5 Família Fabaceae, o gênero *Vatairea* e a espécie *macrocarpa*

A família Fabaceae é composta por mais de 2000 espécies e mais de 200 gêneros. Sendo distribuída por todo Brasil, em especial na região nordeste, onde se encontra uma grande heterogeneidade desta família, com características distintas de uma espécie para a outra (Hall, Soole, Bentham, 2011; Ottobelli *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2008).

Dentre os compostos químicos que estão presentes na família *Fabaceae*, destacam-se os alcaloides, ácidos fenólicos, carotenoides, saponinas, flavonoides, sendo considerada uma família de grande importância para pesquisas, de novas terapias para doenças como câncer, doenças inflamatórias e doenças autoimunes (Usman *et al.*, 2022; Babiloni *et al.*, 2010).

O gênero *Vatairea* é formado por sete espécies, encontradas no Brasil, sendo *V. guianensis*, *V. heteroptera*, *V. macrocarpa*, *V. paraensis*, *V. sericea*, *V. fusca*, *V. erythrocarp* (Costa, Lima, Silva, 2014). *Vatairea macrocarpa* é uma espécie comum no nordeste brasileiro, também sendo encontrada no Sudeste, Centro Oeste e na região Norte (Calvete *et al.*, 1998; Vieira *et al.*, 2017). Conhecida popularmente como amargoso, angelim do cerrado, maleiteira (Guarim Neto, Moraes, 2003). Cresce em forma de arbusto de porte médio, tem queda de folhas no inverno, flora durante a primavera e produz sementes ricas em proteínas chamadas de lectinas (Costa, Lima, Silva, 2014), sendo considerada uma planta resistente à falta de água, desde jovem se adapta bem à seca, sem prejuízo a sua composição química (Vieira *et al.*, 2017).

2.6 Propriedades terapêuticas de *Vatairea*

O gênero *Vatairea* é utilizada popularmente para tratar doenças de pele, como micoses, fungos, impingem, pano branco, sarna e coceiras. Também tem utilização para inflamações, infecções, contra células tumorais, além de doença como diabetes, úlceras, ainda têm indicação popular para malária, desintoxicação do fígado, cicatrização interna e externa (Alenca *et al.*, 2007; Ottobelli *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2008; Souza, Arruda, 2017; Maia *et al.*, 2020).

No uso popular, raízes, caule, folhas e sementes, são utilizadas na forma de chá; e tintura, a literatura descreve a maceração da semente em água e na forma de emplasto, e ou cataplasma para cicatrização externa o qual se aplica sobre a Pele (Ottobelli *et al.*, 2011; Souza, Arruda, 2017; Oliveira *et al.*, 2008). Na cocção o chá de *Vatairea macrocarpa* fica com a cor castanho-avermelhado e sabor amargo, sendo indicado popularmente para controle do diabetes, para tratamento de úlceras e processos inflamatórios (Costa, Lima, Silva, 2014).

2.7 Estudos farmacológicos de *Vatairea*

Estudos farmacológicos de *V. guianensis*, *V. heteroptera*, *V. paraensis*, *V. sericea*, *V. fusca*, *V. erythrocarp* demonstram em ensaios pré-clínicos, *in vivo* e *in vitro* resultados para

atividade antifúngica, antimicrobiana, antidiabética, detecção de câncer (Souza, Arruda, 2017; Oliveira *et al.*, 2008; Baveloni *et al.*, 2010; Sousa *et al.*, 2016).

Para a *V. macrocarpa* dois estudos farmacológicos avaliaram a atividade antidiabética do extrato etanólico de *V. macrocarpa*, o qual observou que a dose de 500 mg/kg/dia atuou sobre os parâmetros glicemiantes reduzindo a glicemia circulante nas células (Oliveira *et al.*, 2008). No estudo de Baveloni *et al.*, (2010), observou-se um aumento na absorção de glicose nos tecidos adiposo e muscular, além de um incremento na síntese de glicogênio no fígado.

No estudo de Sousa *et al.*, (2016) com as lectinas isoladas das sementes de *V. macrocarpa*, essas se mostraram eficazes na ligação com antígenos, apresentando alta afinidade e especificidade tornando uma ferramenta para detecção de tumores cancerígenos. Já Vasconcelos *et al.*, (2014) também com as lectinas isoladas da semente avaliou o crescimento de *Candida albicans*, *P. aeruginosa*, a qual teve redução do crescimento, e inibiu de forma eficaz o crescimento de *S. aureus* e *S. epidermidis* em experimentos de biofilme. No estudo farmacológico de Santos *et al.*, (2019) que avaliou a resistência bacteriana a antibióticos, da lectina de *Vatairea macrocarpa* quando administrada junto a antibióticos, observaram aumento no efeito da gentamicina, penicilina e norfloxacin, diminuindo assim a resistência de *S. aureus*.

2.8 Substâncias químicas obtidas de *Vatairea macrocarpa*

A literatura reporta a presença de metabólitos secundários no gênero *Vatairea*, entre eles destacam-se antraquinonas, triterpenos, flavonoides e esteroides. Para a espécie *Vatairea macrocarpa* foi relatado a presença de flavonoides, terpenos, cumarinas, saponinas, esteróides e compostos isolados como crisofanol, dianellidina, pterocarpus, vatacarpina. Em outras espécies de *Vatairea* destaca-se a *V. heteroptera* com presença de ácidos graxos, sitosterol e hidroxiflavona (Souza, Arruda, 2017).

É de conhecimento que compostos como flavonoides podem ter ação biológica, como atividade anti-inflamatórias, antidiabéticas, antioxidantes, antitumoral (Calis, Mogulkoc, Baltaci, 2020; Hoskin, Coombs, 2022). Muitas pesquisas com flavonoides apontam para seus efeitos benéficos, sendo indicado como terapia complementar em tratamentos de câncer, atenuando efeitos antitumorais associados a terapias farmacológicas convencionais e reduzindo toxicidade causada por estas terapias (Dobrzynska, Napierala, Florek, 2020).

Os flavonoides compreendem varias subclasses, entre elas estão as epicatequinas, que atuam reduzindo a inflamação de TNF- α , IL-2, IL-6, e apresenta ação citoprotetora. Epigeneticamente atua em regiões promotoras p65 da subunidade NF-kB, diminuindo TLR4 e

inativando NF-kB, ainda apresentam capacidade de modulação epigenética induzindo acetilação H3 da histona na lisina K9, que leva a alterações hepáticas reduzindo fibrose (Saleh *et al.*, 2021).

Outros metabólitos secundários de importância biológica são as antraquinonas, componente descrito em *Vatairea macrocarpa*, o qual conforme a literatura tem efeito como anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticancerígenas (Siddamurthi *et al.*, 2020).

Dentre os compostos químicos encontramos também em *V. macrocarpa* estão os Triterpenos, segundo estudos são responsáveis por diversas atividades biológicas, como anti-inflamatórias, antidiabética, hepatoprotetora, cardioprotetora (Nistor *et al.*, 2022). Outra classe de composto encontrada são os esteroides descritos para tratamento de tuberculose pulmonar (Nasser *et al.*, 2013).

A dianellidina também isolada de *V. macrocarpa*, quando testado biologicamente mostrou eficácia contra *Trichophyton mentagrophytes* e *Bacillus subtilis* na dose de 200 µg /mL (Dias, Silva, Urban, 2009).

Diante das substâncias químicas isoladas de *V. macrocarpa* testes anti-inflamatórios, *in vitro*, *in vivo* contribuíram de forma assertiva, para verificar seus potenciais efeitos, seguem os objetivos que foram realizados.

3 OBJETIVOS

GERAL

Avaliar se o extrato etanólico das folhas de *Vatairea macrocarpa* (EEVM) apresenta efeito anti-inflamatório, anti-micobacteriano e analgésico em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* de forma aguda e crônica.

ESPECÍFICOS

- Caracterizar quimicamente o EEVM;
- Realizar análise citotóxica de EEVM *in vitro*;
- Verificar se o tratamento com EEVM modifica a fagocitose;
- Verificar se o tratamento com EEVM apresenta ação anti-micobacteriano;
- Verificar o potencial anti-inflamatório em modelos de inflamação aguda, após o tratamento com EEVM;

- Verificar o potencial anti-inflamatório em modelos inflamação persistente, após o tratamento prolongado com EEVM.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, N.M.N., ASSREUY, A.M.S., HAVT, A. BENEVIDES, R.G., MOURA, T.R., SOUZA, R.A.R., CUNHA, F.Q., CAVADA, B.S. *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae) lectin activates cultured macrophages to release chemotactic mediators. **Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.** 2007. 374, 275–282. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0124-8>

AFRIDI B, KHAN H, AKKOL EK, ASCHNER M. Pain Perception and Management: Where do We Stand? **Current Molecular Pharmacology.** 2021;14(5):678-688. doi: 10.2174/1874467213666200611142438. PMID: 32525788; PMCID: PMC7728656.

BAVILONI PD, DOS SANTOS MP, AIKO GM, REIS SR, LATORRACA MQ, DA SILVA VC, DALL'OGGIO EL, DE SOUSA PT JR, LOPES CF, BAVIERA AM, KAWASHITA NH. Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): investigation in peripheral tissues. **Journal Ethnopharmacology.** 2010 Aug 19;131(1):135-9. doi: 10.1016/j.jep.2010.06.015. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20600772.

BUSSI C., GUTIERREZ M.G. *Mycobacterium tuberculosis* infection of host cells in space and time. **FEMS Microbiology Reviews**, 2019. 006, (43) 341–361.

CALVETE JJ, SANTOS CF, MANN K, GRANGEIRO TB, NIMTZ M, URBANKE C, SOUSA-CAVADA B. Amino acid sequence, glycan structure, and proteolytic processing of the lectin of *Vatairea macrocarpa* seeds. **FEBS Letters.** 1998. Mar 27;425(2):286-92. doi: 10.1016/s0014-5793(98)00243-9. PMID: 9559667.

CALIS Z, MOGULKOC R, BALTACI AK. The Roles of Flavonols/Flavonoids in Neurodegeneration and Neuroinflammation. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry.** 2020. 20(15):1475-1488. doi: 10.2174/1389557519666190617150051. PMID: 31288717.

COLANGELI R., GUPTA A., VINHAS S.A., VENKATA U.D.C., KIM S., GRADY C., JONES-LÓPEZ E.C., SOTEROPOULOS P., PALACI M., MARQUES-RODRIGUES P., SALGAMEP., ELLNERJJ., DIETZE R., ALLAND D. *Mycobacterium tuberculosis* progresses through two phases of latent infection in humans. **Nature Communications.** 2020. 11:4870 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18699-9>.

COSTA, F.O.; LIMA, D.C.R.; SILVA, A.L.G.: Reproductive biology of *Vatairea macrocarpa* (BENTH) DUCKE (FABACEAE – FABOIDEAE) In a Cerrado área the municipality of Chapadinha MA- Brazil. **Review Heringeriana.** 2014. 8 (1); 1– 19.

CHAVEZ-GALAN L, VESIN D, UYSAL H, BLASER G, BENKHOCHA M, RYFFEL B, QUESNIAUX VFJ, GARCIA I. Transmembrane Tumor Necrosis Factor Controls Myeloid-Derived Suppressor Cell Activity via TNF Receptor 2 and Protects from Excessive Inflammation during BCG-Induced Pleurisy. **Frontiers Immunology.** 2017. 25;8:999. doi: 10.3389/fimmu.2017.00999. PMID: 28890718; PMCID: PMC5574880.

DIAS D.A., SILVA C.A., URBAN, S. Naphthalene aglycones and glycosides from the Australian medicinal plant, *Dianella callicarpa*. **Planta Medicinal** 2009. 75(13):1442-7. doi: 10.1055/s-0029-1185724. Epub 2009 May 25. PMID: 19468975.

DOBRZYNSKA M, NAPIERALA M, FLOREK E. FLAVONOID NANOPARTICLES. A Promising Approach for Cancer Therapy. **Biomolecules**. 2020. 2;10(9):1268. doi: 10.3390/biom10091268. PMID: 32887473; PMCID: PMC7564267.

EISENSTEIN A, HILLIARD BK, POPE SD, ZHANG C, TASKAR P, WAIZMAN DA, ISRANI-WINGER K, TIAN H, LUAN HH, WANG A. Activation of the transcription factor NRF2 mediates the anti-inflammatory properties of a subset of over-the-counter and prescription NSAIDs. **Immunity**. 2022. 14;55(6):1082-1095.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.015. Epub 2022 May 18. PMID: 35588739; PMCID: PMC9205175.

EKUADZI E, BINEY RP, BENNEH CK, OSEI AMANKWAA B, JATO J. Antiinflammatory properties of betulinic acid and xylopic acid in the carrageenan-induced pleurisy model of lung inflammation in mice. **Phytother Research**. 2018. 32(3):480-487. doi: 10.1002/ptr.5993. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29243291.

ESPINOZA JL, MINAMI M. Sensing Bacterial-Induced DNA Damaging Effects via Natural Killer Group 2 Member D Immune Receptor: From Dysbiosis to Autoimmunity and Carcinogenesis. **Frontiers Immunology**. 2018. 25;9:52. doi: 10.3389/fimmu.2018.00052. PMID: 29422899; PMCID: PMC5788971.

FREYERMUTH-TRUJILLO X, SEGURA-URIBE JJ, SALGADO-CEBALLOS H, OROZCO-BARRIOS CE, COYOY-SALGADO A. Inflammation: A Target for Treatment in Spinal Cord Injury. **Cells**. 2022. 29;11(17):2692. doi: 10.3390/cells11172692. PMID: 36078099; PMCID: PMC9454769.

FRENKEL, J.D.H., ACKART, D.F., TODD, A.K.. Metformin enhances protection in guinea pigs chronically infected with *Mycobacterium tuberculosis*. **Scientific Reports**. 2020. 10, 16257. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73212-y>

GUARIM NETO, G., MORAIS, R. G. D. Medicinal plants resources in the Cerrado of Mato Grosso State, Brazil: a review. **Acta Botanica Brasilica**. 2003. 17, 561-584.

GUO M, QIN S, WANG S, SUN M, YANG H, WANG X, FAN P, JIN Z. Herbal Medicine Nanocrystals: A Potential Novel Therapeutic Strategy. **Molecules**. 2023. 31;28(17):6370. doi: 10.3390/molecules28176370. PMID: 37687199; PMCID: PMC10489021.

GHOSH A., SARAN N., SUDIPTO S. Survey of drug resistance associated gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*, ESKAPE and other bacterial species. **Scientific Reports**. 2020. 10:8957 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65766-8>.

HALL, J., SOOLE, K., BENTHAM, R. Hydrocarbon Phytoremediation in the Family *Fabacea* -A Review. **International Journal of Phytoremediation**. 2011. 13(4), 317–332. doi:10.1080/15226514.2010.495143

HARTH M, NIELSON WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. **Expert Review of Clinical Immunology**. 2019. 15(5):541-552. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30669892.

HOSKIN DW, COOMBS MRP. Editorial: Immune Modulation by Flavonoids. **Frontiers Immunology**. 2022. 11;13:899577. doi: 10.3389/fimmu.2022.899577. PMID: 35479091; PMCID: PMC9035818.

HTUN ZT, SCHULZ EV, DESAI RK, MARASCH JL, MCPHERSON CC, MASTRANDREA LD, JOBE AH, RYAN RM. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. **Journal Perinatology**. 2021. 41(8):1783-1796. doi: 10.1038/s41372-021-01083-w. Epub 2021 May 19. PMID: 34012057; PMCID: PMC8133053.

IQBAL AJ, FISHER EA, GREAVES DR. Inflammation-a Critical Appreciation of the Role of Myeloid Cells. **Microbiology Spectrum**. 2016. 4(5):10.1128/microbiolspec.MCHD-0027-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0027-2016. PMID: 27780018; PMCID: PMC5119645.

JI RR, XU ZZ, GAO YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. **Nature Reviews Drug Discovery**. 2014. 13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24948120; PMCID: PMC4228377.

KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, HE Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**. 2019. 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328. PMID: 31284572; PMCID: PMC6651423.

KHUMALO GP, VAN WYK BE, FENG Y, COCK IE. A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of inflammation and inflammatory pain. **Journal Ethnopharmacology**. 2022. 30;283:114436. doi: 10.1016/j.jep.2021.114436. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34289396.

KRSTANOVIĆ F, BRITT WJ, JONJIĆ S, BRIZIĆ I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. **Viruses**. 2021 Jun 4;13(6):1078. doi: 10.3390/v13061078. PMID: 34200083; PMCID: PMC8227981.

LEŃSKA-MIECIEK M, MADETKO-ALSTER N, ALSTER P, KRÓLICKI L, FISZER U, KOZIOROWSKI D. Inflammation in multiple system atrophy. **Frontiers Immunology**. 2023. 22;14:1214677. doi: 10.3389/fimmu.2023.1214677. PMID: 37426656; PMCID: PMC10327640.

MAIA, A.C., QUEIROZ, T.D.S., OLIVEIRA, A.E., MATOS, M.V., ARCANJO-SILVA, S. Family Phytotherapy at Madre Cristina Settlement (Ariquemes, Rondônia) **Brazilian Journal of Development**. 2020. v.6, n.11,p.89780-89798, ISSN 2525-8761DOI:10.34117/bjdv6n11-406

MONROE LL, ARMSTRONG MG, ZHANG X, HALL JV, OZMENT TR, LI C, WILLIAMS DL, Hoover DB. Zymosan-Induced Peritonitis: Effects on Cardiac Function, Temperature Regulation, Translocation of Bacteria, and Role of Dectin-1. **Shock**. 2016. 46(6):723-730. doi: 10.1097/SHK.0000000000000669. PMID: 27380533; PMCID: PMC5110391.

MOSSER DM, HAMIDZADEH K, GONCALVES R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. **Cellular Molecular Immunology**. 2021 Mar;18(3):579-587. doi: 10.1038/s41423-020-00541-3. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934339; PMCID: PMC7491045.

MULEY MM, KRUSTEV E, MCDOUGALL JJ. Preclinical Assessment of Inflammatory Pain. **CNS Neuroscience Therapeutics**. 2016. 22(2):88-101. doi: 10.1111/cns.12486. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26663896; PMCID: PMC6492823.

NASSER ALM, PAVAN FR, BORALLE N, ZOCCOLO GJ, SANTOS LC, MARCHI MRR, LEITE CQF, VILEGAS W.: Esteróide e Triterpenos de espécies de *Qualea* – Bioatividade sobre *Mycobacterium tuberculosis*. 2013. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2013;34(4):513-517 ISSN 1808-4532. Disponível em: Journal of basic Applied Pharmaceutical Sciences. Acesso em 25 setembro 24.

NEES, T.A., WANG, N., ADAMEK, P. et al. Role of TMEM100 in mechanically insensitive nociceptor un-silencing. **Nature Communications** 2023. 14, 1899. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37602-w>

NISTOR G, TRANDAFIRESCU C, PRODEA A, MILAN A, CRISTEA A, GHIULAI R, RACOVICIANU R, MIOC A, MIOC M, IVAN V, ȘOICA C. Semisynthetic Derivatives of Pentacyclic Triterpenes Bearing Heterocyclic Moieties with Therapeutic Potential. **Molecules**. 2022 Oct 3;27(19):6552. doi: 10.3390/molecules27196552. PMID: 36235089; PMCID: PMC9572482. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235089/>. Acesso em 01 outubro 24.

OLIVEIRA, H.C., SANTOS, M.P., GRIGULO, R., LIMA, L.L., MARTINS, D.T.O., LIMA J.C.S., STOPPIGLIA, C.F.L., KAWASHITA, N.H. Antidiabetic activity of *Vatairea macrocarpa* extract in rats. **Journal of Ethnopharmacology**. 2008. 115, 515–519

OTTOBELLI, I., FACUNDO, V.A., ZULIANI, J., LUZ, C.C., BRASIL, H.O.B., MILITÃO, J.S.L.T., BRAZ-FILHO, R.: Chemical study of two Amazonian medicinal plants: *Philodendron scabrum* K. Krause (Araceae) and *Vatairea guianensis* Aubl. (Fabaceae). **Acta Amazônica**, 2011. vol. 41(3) 2011: 393 – 400.

PARACHA, M., THAKAR, A., DARLING, R.A. et al. Role of cathepsin K in the expression of mechanical hypersensitivity following intra-plantar inflammation. **Science Reports**. 2022. 12, 7108. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11043-9>.

PERICO N, CORTINOVIS M, SUTER F, REMUZZI G. Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents. **Lancet Infect Dis**. 2023 Jan;23(1):e22-e33. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00433-9. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36030796; PMCID: PMC9411261.

RODRIGUEZ-CRUZ A, VESIN D, RAMON-LUING L, ZUÑIGA J, QUESNIAUX VFJ, RYFFEL B, LASCURAIN R, GARCIA I, CHÁVEZ-GALÁN L. CD3+ Macrophages Deliver Proinflammatory Cytokines by a CD3- and Transmembrane TNF-Dependent Pathway and Are Increased at the BCG-Infection Site. **Frontiers Immunology**. 2019. 7;10:2550. doi: 10.3389/fimmu.2019.02550. PMID: 31787969; PMCID: PMC6855269.

ROE K. An inflammation classification system using cytokine parameters. **Scandinavian Journal Immunology**. 2021. 93(2):e12970. doi: 10.1111/sji.12970. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32892387.

SALEH HA, YOUSEF MH AND ABDELNASER A (2021) The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF- κ B-Mediated Inflammation. **Frontiers Immunology** 12:606069. doi: 10.3389/fimmu.2021.606069

SANTOS, V. F., COSTA, M. S., CAMPINA, F. F., RODRIGUES, R. R., SANTOS, A. L. E., PEREIRA, F. M., ... TEIXEIRA, C. S. The Galactose-Binding Lectin Isolated from *Vatairea macrocarpa* Seeds Enhances the Effect of Antibiotics Against *Staphylococcus aureus*–Resistant Strain. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. 2019. 12(1), 82–90. doi:10.1007/s12602-019-9526-z

SANDOVAL-AVILA S, DIAZ NF, GÓMEZ-PINEDO U, CANALES-AGUIRRE AA, GUTIÉRREZ-MERCADO YK, PADILLA-CAMBEROS E, MARQUEZ-AGUIRRE AL, DÍAZ-MARTÍNEZ NE. Neuroprotective effects of phytochemicals on dopaminergic neuron cultures. **Neurologia** 2019 Mar;34(2):114-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.04.018. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27342389.

SAWICKI, R., GINALSKA, G. *Mycobacterium tuberculosis* topoisomerases and EthR as the targets for new anti-TB drugs development. **Future Medicinal Chemistry**. 2019. 11(16), 2193–2203. doi:10.4155/fmc-2018-0232.

SILVA, C. T. L., MEDEIROS, B. J. S., SANTOS, K. C. dos; PEREIRA FILHO, R.; ALBUQUERQUE JUNIOR, R. L. C. de; SOUSA, P. J. da C.; CARVALHO, J. C. T. Topical healing activity of the hydroethanolic extract from the seeds of *Vatairea guianensis* (Aublet). **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**. 2011. v. 8, n. 2, p. 1-8.

SIDDAMURTHI S, GUTTI G, JANA S, KUMAR A, SINGH SK. Anthraquinone: a promising scaffold for the discovery and development of therapeutic agents in cancer therapy. **Future Medicinal Chemistry**. 2020. 12(11):1037-1069. doi: 10.4155/fmc-2019-0198. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32349522.

SINGH N, BABY D, RAJGURU JP, PATIL PB, THAKKANNAVAR SS, PUJARI VB. Inflammation and cancer. **Annals of African Medicine**. 2019. 18(3):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.

SOUSA, B. L., SILVA-FILHO, J. C., KUMAR, P., GRAEWERT, M. A., PEREIRA, R. I., CUNHA, R. M. S., NASCIMENTO, K. S., BEZERRA, G. A., DELATORRE, P., DJINOVIC-CARUGO, K., NAGANO, C. S., GRUBER, K., AND CAVADA, B. S., Structural characterization of a *Vatairea macrocarpa* lectin in complex with a tumor-associated antigen: a new tool for cancer research, **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2015.12.016>

SOUZA, R.F., ARRUDA, M.S.P. Chemical study and evaluation of biological activities of the species *Vatairea guianensis* AUBL. (FABACEAE) .**Atena Editora**. 2017.157 p. : il. ; 11.363 kbytes ISBN 978-85-93243-27-1 DOI 10.22533/at.ed.2713005

SCHERHOLZ ML, SCHLESINGER N, ANDROULAKIS IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 2019. 151-152:245-261. doi: 10.1016/j.addr.2019.02.004. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797955; PMCID: PMC6703983.

STEWART AG, BEART PM. Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules. **British Journal Pharmacology**. 2016. 173(4):631-4. doi: 10.1111/bph.13389. PMID: 26847725; PMCID: PMC4742297.

USMAN M, KHAN WR, YOUSAF N, AKRAM S, MURTAZA G, KUDUS KA, DITTA A, ROSLI Z, RAJPAN MN, NAZRE M. Exploring the Phytochemicals and Anti-Cancer Potential of the Members of *Fabaceae* Family: A Comprehensive Review. **Molecules**. 2022. 16;27(12):3863. doi: 10.3390/molecules27123863. PMID: 35744986; PMCID: PMC9230627.

UYSAL H, CHAVEZ-GALAN L, VESIN D, BLASER G, BENKHOUCHE M, RYFFEL B, QUESNIAUX VFJ, GARCIA I. Transmembrane TNF and Partially TNFR1 Regulate TNFR2 Expression and Control Inflammation in *Mycobacterial*-Induced Pleurisy. **International Journal of Molecular Sciences**. 2018. 19(7):1959. doi: 10.3390/ijms19071959. PMID: 29973541; PMCID: PMC6073837.

VASCONCELOS MA, ARRUDA FV, CARNEIRO VA, SILVA HC, NASCIMENTO KS, SAMPAIO AH, CAVADA B, TEIXEIRA EH, HENRIQUES M, PEREIRA MO. Effect of algae and plant lectins on planktonic growth and biofilm formation in clinically relevant bacteria and yeasts. **Biomed Research International**. 2014. 2014:365272. doi: 10.1155/2014/365272. Epub 2014 May 28. PMID: 24982871; PMCID: PMC4058506.

VIEIRA, E. A., SILVA, M. DAS G., MORO, C. F., LAURA, V. A. Physiological and biochemical changes attenuate the effects of drought on the Cerrado species *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke. **Plant Physiology and Biochemistry**. 2017. 115, 472–483. doi:10.1016/j.plaphy.2017.04.022

ZHANG Q, BANG S, CHANDRA S, JI RR. Inflammation and Infection in Pain and the Role of GPR37. **International Journal Molecular Sciences**. 2022. 20;23(22):14426. doi: 10.3390/ijms232214426. PMID: 36430912; PMCID: PMC9692891. -a.

ZHANG J, ZHANG J, ZHANG C, ZHANG J, GU L, LUO D, QIU Q. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. **Cells**. 2022 Oct 25;11(21):3362. doi: 10.3390/cells11213362. PMID: 36359761; PMCID: PMC9655436. -b.