

## **ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTINOCICEPTIVA DE *PIPER HISPIDUM* (PIPERACEAE) EM CAMUNDONGOS**

Cibelle Aryane Prá<sup>1</sup>, Daniel Sérgio Cipriani,<sup>2</sup> Patrícia Fernanda de Almeida Cabral<sup>3</sup>, Amanda Leite Bastos Pereira<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária CAV - bolsista PIVIC/UDESC

<sup>2</sup> Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária – CAV

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária – CAV

<sup>4</sup> Orientador, Departamento de Medicina Veterinária CAV – amanda.pereira@udesc.br

Palavras-chave: inflamação, dor, piperaceae.

O presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos farmacológicos da planta *Piper hispidum* em camundongos, propondo validação científica dos efeitos da mesma. A proposta foi submetida ao Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UDESC) e aprovada sob o protocolo 9212100817.

Mediante isto, camundongos *Swiss* adultos de ambos os sexos, mantidos em condições ambientais e de bem-estar controladas, foram submetidos a experimentos com modelos de inflamação e dor.

Para realizar os experimentos, preparou-se uma infusão oral a partir da planta, utilizando água destilada fervida como solvente, seguida de centrifugação (20 minutos a 10.000 r.p.m.). O material vegetal que consiste de folhas em pó, foi cedido por Luis Lopez, da Universidade Nacional da Amazônia Peruana.

Os tratamentos realizados consistiam na administração da infusão, do veículo – neste caso, a água destilada utilizada para realização do extrato, ou de um controle positivo (anti-inflamatório).

Os modelos experimentais utilizados para avaliação antinociceptiva e anti-inflamatória de produtos naturais foram edema de pata (KASSUYA et al., 2009), contorções abdominais de ácido acético (MORI et al., 2011), formalina (HUNSKAAR e HOLE, 1987), placa quente (EDDY e LEIMBACH, 1953), campo aberto (TADAIESKY et al., 2006) e *von Frey* (Cunha et al., 2004). Após o experimento de edema da pata, as patas foram coletadas e congeladas (-80°C) para serem submetidas ao ensaio de mieloperoxidase (DE YOUNG et al., 1989).

Inicialmente foi realizada uma curva dose-resposta mediante a administração da infusão da planta nas dosagens de 30, 100 e 300 mg/kg. Foram testados diversos fármacos que pudessem ter seus resultados utilizados como controle positivo, dentre eles cetoprofeno, dipirona e meloxicam, por exemplo. Isto se deu pelo fato de que os valores obtidos nos diferentes testes com a planta fossem, em alguns casos, mais altos do que os controles positivos.

Realizou-se então o modelo do ácido acético sendo possível escolher a dose de 30mg/kg (devido a resultados mais próximos do controle positivo) para alguns dos experimentos subsequentes com *P. hispidum*, após comparar seus resultados com o veículo e tratamento de escolha (cetoprofeno 20mg/kg).

Para o teste com formalina a administração de *Piper hispidum* reduziu a frequência de lambedura dos animais na fase inflamatória. Neste caso os valores da planta foram comparados com o veículo e morfina 7,5mg/kg.

Já no teste da placa quente, a planta não alterou o período de latência até a retirada da pata da superfície aquecida, quando comparada com o veículo.

O teste de campo aberto demonstrou que a planta não altera a locomoção nem o comportamento exploratório dos animais de modo significativo, com exceção do tempo de *grooming*, que esteve aumentado no grupo tratado com *Piper*. A infusão foi comparada com o veículo e com diazepam na dose de 5mg/kg.

Em relação ao edema de pata, o mesmo foi levemente diminuído pelo tratamento com extrato de *Piper hispidum* na dose 30mg/kg. Contudo, não tão evidente como no grupo de controle positivo onde foi utilizado dexametasona na dose de 2mg/kg. Essa mesma tendência foi observada no ensaio de

mieloperoxidase, onde o tratamento da planta não foi capaz de alterar os valores dessa enzima, comparado ao grupo veículo.

Foram realizados então novos testes para este mesmo método, dentre eles, o *von Frey* foi escolhido para avaliar a sensibilidade tecidual ao estímulo mecânico. Para este caso, o medicamento de eleição foi o meloxicam, pois, de acordo com experimentos anteriores, verificou-se nele os melhores resultados para a comparação de eficácia da planta com 30mg/kg.

Os experimentos de *von Frey* foram realizados com um anestesiómetro eletrônico (transdutor de pressão em um contador digital de força expressa em gramas). Os animais foram colocados em copos de acrílico por 20 minutos para ambientação. O assoalho da caixa foi feito de arame na forma de rede, confeccionado pelos próprios alunos do projeto. Os valores foram obtidos através de uma pressão exercida no centro da planta da pata direita do animal até a resposta – caracterizada como uma sacudida (flinches). Foram realizadas 5 medições, excluindo os valores maiores e menores, fazendo posteriormente uma média das 3 restantes para obter um valor mais fidedigno.

Para a realização dos experimentos os animais foram submetidos a um ambiente controlado (21°C) e mediu-se os valores basais em dois diferentes dias, para se excluir do experimento os animais que apresentassem basais muito divergentes. Realizado jejum de 2 horas antes dos tratamentos por via oral (extrato da planta e veículo) e por via intraperitoneal (meloxicam).

Para a indução do edema administrou-se solução aquosa com carragenina (300mcg/50mcL) intraplantar na pata traseira direita dos animais, num total de 20 camundongos/dia, 1h após os tratamentos orais e intraperitoneal. Aguardou-se então 3h desde a administração da carragenina para serem feitas as medições com o *von Frey*. A administração dos tratamentos e as medições foram realizadas por pessoas diferentes, posto que o experimento necessita ser às cegas para não ocorrer alteração dos resultados.

Os valores obtidos demonstraram que *Piper hispidum* apresentou resultados anti-inflamatórios e antinociceptivos agradáveis, mas não totalmente satisfatórios, quando comparados com os resultados gerados pelo basal, veículo e controle positivo.

O teste de comparações múltiplas de Bonferroni mostrou ser significante em basal com veículo com diferença média de 3,49, e basal com *Piper hispidum* – 2,87. As demais comparações – basal e meloxicam, veículo e *Piper hispidum*, *Piper hispidum* e meloxicam, meloxicam e veículo – não tiveram diferença média significante.

Ainda, a média final do veículo foi elevada – 5,16g, enquanto que a da planta foi de 5,78g. Meloxicam demonstrou ações anti-inflamatória e antinociceptiva positivas – média de 7,12g. Quanto maior a média, mais tempo os animais conseguem suportar a pressão exercida na pata traseira direita pelo anestesiómetro do *von Frey*. Esperava-se que a média encontrada pelo veículo fosse consideravelmente menor devido ao fato do mesmo não possuir nenhuma característica anti-inflamatória ou antinociceptiva.

Contudo, maiores estudos devem ser realizados para confirmar estes valores, bem como as análises de seus componentes químicos para entender como funciona seu mecanismo de ação.