



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE GÉIS A BASE DE
EXTRATOS VEGETAIS DE PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO: *Jatropha*
gossypiifolia E *Ipomoea pes-caprae***

AUTOR DISCENTE: JACINTHIA BEATRIZ XAVIER DOS SANTOS
ORIENTADOR: MATHEUS DE FREITAS FERNANDES PEDROSA
CO-ORIENTADOR: JULIANA FÉLIX DA SILVA

NATAL-RN

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE GÉIS A BASE DE
EXTRATOS VEGETAIS DE PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO: *Jatropha*
gossypiifolia E *Ipomoea pes-caprae***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

AUTOR DISCENTE: JACINTHIA BEATRIZ XAVIER DOS SANTOS
ORIENTADOR: MATHEUS DE FREITAS FERNANDES PEDROSA
CO-ORIENTADOR: JULIANA FÉLIX DA SILVA

NATAL-RN
2018

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde -
CCS

Santos, Jacinthia Beatriz Xavier dos.

Avaliação da atividade anti-inflamatória de géis a base de extratos vegetais de plantas do nordeste brasileiro: *Jatropha gossypifolia* E *Ipomoea pes-caprae* / Jacinthia Beatriz Xavier dos Santos. - 2019. 103f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Natal, RN, 2019.

Orientador: Prof. Dr. Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa.

Coorientador: Profa. Dra. Juliana Félix da Silva.

1. Medicamentos Fitoterápicos - Dissertação. 2. Inflamação - Dissertação. 3. Formulação tópica - Dissertação. 4. *Jatropha gossypifolia* - Dissertação. 5. *Ipomoea pes-caprae* - Dissertação. I. Pedrosa, Matheus de Freitas Fernandes. II. Silva, Juliana Félix da. III. Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 615.322

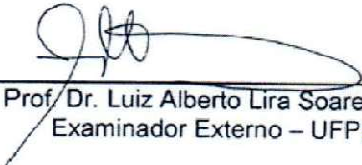
Jacinthia Beatriz Xavier dos Santos

Avaliação da atividade anti-inflamatória de géis a base de extratos vegetais de plantas do nordeste brasileiro: *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*

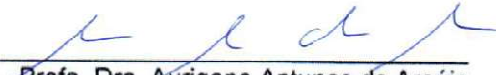
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa
Presidente – UFRN



Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares
Examinador Externo – UFPE



Profa. Dra. Aurigena Antunes de Araújo
Examinador Interno – UFRN

Natal, 19 de dezembro de 2018

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer antes de tudo a Deus que me permitiu chegar até aqui e a meu esposo, Judson Júlio, pelo grande apoio, incentivo, amor e dedicação.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Matheus Pedrosa pela oportunidade e pelo compromisso em me orientar.

À minha co-orientadora, Dra. Juliana Félix, por todo conhecimento, apoio, força e correções, com sua orientação foi bem mais fácil conseguir.

À Profa. Dra. Silvana Zucolotto e ao Prof. Dr. Arnóbio Silva Junior pela colaboração na parte fitoquímica e no desenvolvimento dos géis, respectivamente.

Aos alunos do Laboratório de Tecnologia & Biotecnologia Farmacêutica (TecBioFar) por toda a cooperação, em especial à equipe de Plantas (Jacyra Gomes, Júlia Passos, Fabiana Yamashita e Joelly Cavalcanti) pela ajuda em alguns experimentos e parceria nos bons e maus momentos.

Aos demais laboratórios e professores da UFRN que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

À Dona Ana, pelo auxílio nos cuidados com os animais no Biotério do Centro de Ciências da Saúde da UFRN.

Aos animais que realmente se doaram na realização deste trabalho, tendo papel fundamental.

E à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para realização desse projeto.

RESUMO

O processo inflamatório é um evento fisiológico, cujas respostas geradas nesse processo são ocasionados pela liberação de mediadores inflamatórios, com o objetivo de restaurar a homeostase. Para o tratamento das inflamações são utilizados fármacos anti-inflamatórios, no entanto, a terapia prolongada leva ao aparecimento de reações adversas que podem ser danosas ao paciente, e diante disso a busca por novas alternativas mais seguras e eficazes se faz relevante. Nesse contexto, as plantas medicinais, como as espécies vegetais *Jatropha gossypifolia* (Jg) e *Ipomoea pes-caprae* (Ipc) podem ser destacadas como fortes candidatas, já que na medicina tradicional são utilizadas popularmente para os mais variados fins curativos, incluindo condições inflamatórias. Nesse sentido, no presente estudo foi realizada a obtenção de géis contendo os extratos vegetais dessas espécies e a avaliação de sua atividade anti-inflamatória tópica, utilizando os modelos de edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton e edema de pata induzido por carragenina (inflamação aguda) e edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (inflamação crônica). Os géis apresentaram características físico-químicas adequadas e mostraram-se estáveis durante 30 dias de observação, não apresentando nenhuma alteração na cor, odor ou aspecto. Os géis apresentaram pH semelhante ao pH cutâneo, minimizando dessa forma o aparecimento de irritação ou alteração cutânea, resultados que corroboraram com os do teste de irritação cutânea *in vivo*, onde os géis não apresentaram sinais clínicos de toxicidade entre os 14 dias de observação, indicando a segurança do produto desenvolvido para uso tópico. Os géis de Jg demonstraram atividade anti-inflamatória aguda significativa no edema de orelha, e esta atividade foi aumentada de forma significativa quando quantidades equivalentes de extrato foram aplicadas incorporadas nos géis desenvolvidos, além disso, também reduziram os níveis de edema, nitrito e enzima MPO nas orelhas de camundongos, com intensidade semelhante a dexametasona (padrão antiinflamatório). O extrato de Ipc não apresentou atividade no modelo de edema de orelha aguda, mesmo após incorporação no gel, no entanto, inibiu significativamente o edema de pata durante toda a duração do experimento semelhante a dexametasona. Os géis de Jg 1,0% e Ipc 5% também mostraram significativo efeito anti-inflamatório no teste de inflamação crônica, reduzindo o edema (observado também na análise histopatológica) e oxidativos (peroxidação lipídica e a depleção de glutathiona reduzida) similarmente à dexametasona. Dessa forma, este estudo demonstrou a potencialidade anti-inflamatória dos géis com os extratos das espécies *J. gossypifolia* e *I. pes-caprae*, podendo servir como ponto inicial para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos para o tratamento de processos inflamatórios.

Palavras chaves: Fitoterápicos. Inflamação. Formulação tópica. *Jatropha gossypifolia*. *Ipomoea pes-caprae*.

ABSTRACT

The inflammatory process is a physiological event, whose events generated in this process are caused by the release of inflammatory mediators, aiming to restore homeostasis. Anti-inflammatory drugs are used for the treatment of inflammations, however, prolonged therapy leads to the appearance of adverse reactions that may be harmful to the patient, and the search for new, safer and more effective alternatives becomes relevant. In this context, medicinal plants, such as the plant species *Jatropha gossypifolia* (Jg) and *Ipomoea pes-caprae* (Ipc) can be highlighted as strong candidates, since in traditional medicine they are popularly used for a wide range of curative purposes, including inflammatory conditions. In this sense, in the present study the obtain of gels containing the vegetal extracts of these species and the evaluation of their topical anti-inflammatory activity were carried out, using the models of ear edema induced by single application of croton oil and paw edema induced by carrageenan (acute inflammation) and ear edema induced by multiple application of crotonic oil (chronic inflammation). The gels presented adequate physico-chemical characteristics and were stable during 30 days of observation, showing no change in color, odor or appearance. The gels had pH similar to the cutaneous pH, thus minimizing the appearance of irritation or cutaneous alteration, results that corroborated with the in vivo skin irritation test, where the gels showed no clinical signs of toxicity between the 14 days of observation, indicating product safety developed for topical use. Jg gels demonstrated significant acute anti-inflammatory activity in ear edema, and this activity was significantly increased when equivalent amounts of the extract were applied incorporated into the developed gels, and also reduced the levels of edema, nitrite and MPO enzyme in the gels. ears of mice, with intensity similar to dexamethasone (anti-inflammatory pattern). The Ipc extract showed no activity in the acute ear edema model, even after gel incorporation, however, it significantly inhibited paw edema throughout the duration of the dexamethasone-like experiment. Gels of 1.0% and Ipc 5% also showed a significant anti-inflammatory effect in the chronic inflammation test, reducing edema (also observed in the histopathological analysis) and oxidative (lipid peroxidation and reduced glutathione depletion) dexamethasone. Thus, this study demonstrated the anti-inflammatory potential of the gels with the extracts of the species *J. gossypifolia* and *I. pes-caprae*, and can serve as starting point for the development of herbal products for the treatment of inflammatory processes.

Keywords: Herbal medicines. Inflammation. Topical Formulation. *Jatropha gossypifolia*. *Ipomoea pes-caprae*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Espécie vegetal <i>Jatropha gossypifolia</i>	24
Figura 2 – Espécie vegetal <i>Ipomoea pes-caprae</i>	33
Figura 3 – Análise por Cromatografia em Camada Delgada do extrato aquoso e frações das folhas de <i>Jatropha gossypifolia</i>	52
Figura 4 – Análise por Cromatografia em Camada Delgada do extrato hidroetanólico das folhas da espécie <i>Ipomoea pes-caprae</i>	52
Figura 5 – Cromatograma por CLAE-DAD do extrato de <i>J. gossypifolia</i>	54
Figura 6 – Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i> do extrato das folhas de <i>I. pes-caprae</i>	56
Figura 7 – Amostras dos géis.....	57
Figura 8 – Avaliação dos valores de pH dos géis de <i>J. gossypifolia</i> e <i>I. pes-caprae</i> durante 7 dias.	59
Figura 9 –Efeito anti-inflamatório tópico do extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> (livre ou incorporado nos géis desenvolvidos) no edema agudo induzido pela aplicação única de óleo de cróton.....	62
Figura 10 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo diferentes quantidades de extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> sobre os níveis de nitrito.	63
Figura 11 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo diferentes quantidades de extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> sobre os níveis de mieloperoxidase (MPO).....	64
Figura 12 – Efeito anti-inflamatório tópico do extrato de <i>Ipomoea pes-caprae</i> (livre ou incorporado nos géis desenvolvidos) no edema agudo induzido pela aplicação única de óleo de cróton.....	65
Figura 13 – Efeito da aplicação tópica do gel contendo extrato de <i>Ipomoea pes-caprae</i> sobre os níveis de mieloperoxidase (MPO).....	66
Figura 14 – Efeito anti-inflamatório tópico dos géis de <i>Jatropha gossypifolia</i> 1,0% no edema de pata induzido por carragenina.....	67
Figura 15 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel de <i>Ipomoea pes-caprae</i> 5% no edema de pata induzido por carragenina.....	68

Figura 16 – Efeito anti-inflamatório tópico de gel contendo extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> 1,0% em edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (% de edema).....	69
Figura 17 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> 1,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (espessura da orelha).....	70
Figura 18 – Fotomicrografias representativas (microscopia óptica, aumento de 100 e 400x, coloração de hematoxilina-eosina) de cortes transversais de biópsias das orelhas.	71
Figura 19 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de <i>Ipomoea pes-caprae</i> 5,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (% de edema).....	72
Figura 20 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de <i>Ipomoea pes-caprae</i> 5,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (espessura da orelha).....	72
Figura 21 – Fotomicrografias representativas (microscopia óptica, aumento de 5 e 40x, coloração de hematoxilina-eosina) de cortes transversais de biópsias das orelhas.	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Compostos químicos identificados na espécie vegetal <i>Jatropha gossypiifolia</i>	26
Quadro 2 – Usos populares descritos na literatura da <i>Jatropha gossypiifolia</i>	28
Quadro 3 – Estudos farmacológicos referentes à espécie vegetal <i>Jatropha gossypiifolia</i>	30
Quadro 4 – Constituintes químicos identificados na espécie vegetal <i>Ipomoea pes-caprae</i>	34
Quadro 5 – Usos populares descritos na literatura da <i>Ipomoea pes-caprae</i>	35
Quadro 6 – Estudos farmacológicos referentes à espécie vegetal <i>Ipomoea pes-caprae</i>	37
Quadro 7 – Componentes e seus respectivos percentuais (p/p) e fabricantes utilizados para o desenvolvimento dos géis.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características organolépticas dos géis desenvolvidos	57
Tabela 2 – Acompanhamento e avaliação dos géis durante 30 dias após a preparação.....	58
Tabela 3 – Avaliação do pH dos géis de <i>Jatropha gossypifolia</i> após 24 horas do preparo.....	59
Tabela 4 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo o extrato de <i>Jatropha gossypifolia</i> 1,0% nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRATs) e grupos sulfidril (SH).....	76
Tabela 5 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo o extrato de <i>Ipomoea pes-caprae</i> 5,0% nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRATs) e grupos sulfidril (SH).....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Fração Acetato de Etila
AINEs	Anti-inflamatório Não Esteroidais
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (análise de variância)
AR	Fração Aquosa Residual
ASC	Área sob a curva
BuOH	Fração Butanol
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CH₂Cl₂	Fração Diclorometano
CIOMS	Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas
CLAE-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção de Arranjo de Diodos
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX	Ciclooxigenase
DL₅₀	Dose Letal Mediana
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTNB	5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico)
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> (ácido etilenodiamino tetraacético)
ERO	Espécies Reativas de Oxigenio
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos)
GSH	Glutathiona Reduzida
HEX	Fração Hexano
HPMC	Hidroximetilcelulose
i.p.	Intraperitoneal
IL	Interleucinas
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Indutível
Ipc	<i>Ipomoea pes-caprae</i>
Jg	<i>Jatropha gossypifolia</i>
LOX	Lipoxigenase

MDA	Malonaldeído
MPO	Mieloperoxidase
NO	<i>Nitric oxide</i> (Óxido Nítrico)
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	p-valor
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i> (tampão fosfato-salino)
PLA₂	Fosfolipase A ₂
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
Rf	<i>Retention factor</i> (Fator de Retenção)
SH	Grupo sulfidríla
SISBIO	Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade
SisGen	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
SRATs	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico tecidual
SUS	Sistema Único de Saúde
TNB	Tiolato
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de necrose tumoral)
TPA	12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1 PROCESSO INFLAMATÓRIO	17
2.1.1 Mediadores envolvidos no processo inflamatório	18
2.1.2 Fármacos anti-inflamatórios: Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) e Glicocorticóides	21
2.1.3 Plantas medicinais e Fitoterápicos	22
2.1.4 <i>Jatropha gossypifolia</i> L.	24
2.1.4.1 Informações botânicas	24
2.1.4.2 Constituintes químicos descritos	25
2.1.4.3 Usos populares	27
2.1.4.4 Estudos farmacológicos	30
2.1.5 <i>Ipomoea pes-caprae</i> (L.) R. Br	32
2.1.5.1 Informações botânicas	32
2.1.5.2 Constituintes químicos descritos	33
2.1.5.3 Usos populares	35
2.1.5.4 Estudos farmacológicos	36
2.1.5.5 Estudos toxicológicos	37
3 OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVO GERAL	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 MATERIAL VEGETAL	40
4.1.1 Coleta do material vegetal e identificação	40
4.1.2 Preparo dos extratos	40
4.2 ANÁLISE FITOQUÍMICA DOS EXTRATOS VEGETAIS.....	41
4.2.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	41
4.2.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	42
4.3 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i>	42
4.3.1 Atividade hemolítica do extrato das folhas de <i>I. pes-caprae</i>	43
4.4 PREPARO DOS GÉIS DE <i>Jatropha gossypifolia</i> E <i>Ipomoea pes-caprae</i>	44

4.4.1 Preparação dos géis	44
4.4.2 Caracterização físico-química dos géis	45
4.4.2.1 Avaliação das características organolépticas	45
4.4.2.2 Teste de centrifugação	45
4.4.2.3 Avaliação do pH	45
4.5 EXPERIMENTOS <i>IN VIVO</i>	45
4.5.1 Animais	45
4.5.2 Teste de irritação cutânea em camundongos	46
4.5.3 Avaliação da atividade anti-inflamatória de <i>J. gossypifolia</i> (Jg)	47
4.5.3.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton	47
4.5.3.2 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton	48
4.5.3.3 Inibição do edema de pata induzido por carragenina	48
4.5.4 Avaliação da atividade anti-inflamatória de <i>Ipomoea pes-caprae</i> (Ipc)	49
4.5.4.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton	49
4.5.4.2 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton	50
4.5.4.3 Inibição do edema de pata induzido por carragenina	50
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1 ANÁLISE FITOQUÍMICA	51
5.2 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i> DE <i>I. PES-CAPRAE</i>	55
5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS	56
5.3.1 Avaliação de características organolépticas	56
5.3.2 Avaliação do pH	58
5.4 EXPERIMENTOS <i>IN VIVO</i>	60
5.4.1 Avaliação da irritação cutânea em camundongos	60
5.4.2 Avaliação da atividade anti-inflamatória aguda	60
5.4.2.1 Inibição do edema de orelha induzido pela aplicação única de óleo de cróton	60
5.4.2.2 Inibição do edema de pata induzido por carragenina	66

5.4.3 Avaliação da atividade anti-inflamatória crônica	69
5.4.3.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton	69
6 CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	79
APÊNDICE	96
APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL RELACIONADO A ESTA DISSERTAÇÃO	96
ANEXOS	98
ANEXO A – ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	98
ANEXO B – APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UFRN)	99
ANEXO C – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP-UFRN)	102

1 INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é um evento fisiológico gerado após uma lesão tecidual causada por diferentes tipos de agentes etiológicos (CALIXTO et al., 2004). Nesse processo, uma série de eventos é gerada com o objetivo de reparar o tecido lesado e levar à homeostase (LAWRENCE; FONG, 2010; PEREZ et al., 2014). Esse processo inicialmente agudo, com curta duração, pode evoluir caso haja a persistência do agente causador levando à cronificação da inflamação (NETEA et al., 2017). Vários mediadores estão envolvidos no processo inflamatório, agindo de forma conjunta para combater o agente causador do dano. No entanto, quando em excesso, podem acabar agredindo tecidos saudáveis do hospedeiro (MEDZHITOV, 2010).

Para inibir os efeitos danosos que podem ser desencadeados no decorrer do processo inflamatório são utilizados fármacos anti-inflamatórios, tais como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os glicocorticoides, que atuam inibindo a formação de mediadores inflamatórios e o desencadeamento da cascata da inflamação (ANTMAN et al., 2005). No entanto, o uso prolongado desses fármacos pode levar ao desenvolvimento de algumas reações adversas, muitas vezes graves, podendo levar a complicações sérias à vida do paciente, tornando dessa forma a busca por alternativas mais seguras e eficazes constante (JHA et al., 2018; MCKAY; CIDLOWSKI, 2003).

Diante desse contexto, as plantas medicinais são grandes aliadas, visto que o uso delas na medicina tradicional para tratamento de enfermidades e prevenção de doenças é uma das práticas mais antigas da espécie humana (AHMED; MURTAZA, 2015), além de ser uma alternativa de maior acesso à população e de baixo custo, tornando assim importantes estudos utilizando espécies vegetais (HAYTAA; POLATB; SELVIC, 2014).

Dentre as diversas espécies vegetais que apresentam amplo uso popular medicinal como anti-inflamatórias, destacam-se neste trabalho *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*, conhecidas popularmente como “pinhão-roxo” e “salsa-da-praia”, respectivamente. Essas espécies são utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de desordens inflamatórias, tratamento de

feridas cutâneas, além do uso como analgésico e cicatrizante, dentre outras propriedades (FÉLIX-SILVA et al., 2014a; MEIRA et AL., 2012).

Tomando como base essas informações, o objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de géis desenvolvidos contendo como princípio ativo os extratos das espécies vegetais *J. gossypifolia* e *I. pes-caprae* em diferentes modelos de atividade anti-inflamatória, contribuindo assim para elucidação do uso popular das espécies, assim como para o desenvolvimento de possíveis novos produtos fitoterápicos no mercado.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PROCESSO INFLAMATÓRIO

O processo inflamatório é um evento fisiológico gerado após uma lesão tecidual causada por diferentes tipos de agentes (CALIXTO et al., 2004; MEDZHITOV, 2010). Nesse processo, uma série de eventos complexos locais e sistêmicos são desencadeados, onde vários mediadores inflamatórios, endógenos e exógenos, estão envolvidos levando ao desenvolvimento dos sinais clássicos da inflamação (rubor, calor, dor edema e perda de função). Todos esses eventos são gerados para permitir a cicatrização e reparo do tecido lesado e o retorno à homeostase (LAWRENCE; FONG, 2010; PEREZ et al., 2014).

A infiltração de neutrófilos é citada como evento inicial da inflamação (MULLER, 2003). A partir do momento que ocorre o dano tecidual, células em sentinela, como mastócitos e macrófagos, também são ativadas e possuem papel fundamental no desenvolvimento do processo inflamatório. Os mastócitos agem na liberação de histamina, eicosanóides, fator de necrose tumoral (TNF) pré-formado, citocinas recém-sintetizadas, triptases, outras proteases e quimiocinas. A histamina, eicosanóides e triptase causam vasodilatação (responsável pelo rubor e pelo calor) e extravasamento de líquido (causando edema). As triptases de mastócitos auxiliam na ativação de receptores acoplados à proteína G em mastócitos, terminações nervosas sensoriais, endotélio e neutrófilos, levando a ativação de mais mastócitos. A partir disso, interações entre células endoteliais e leucócitos ocorrem, bem como citocinas são liberadas para aumentar permeabilidade vascular e facilitar a entrada de células imunes nos tecidos no local da lesão (NATAN, 2002; MEDZHITOV, 2008; SERHAN et al., 2008).

A inflamação aguda é originada logo após a lesão, desencadeada por uma resposta rápida, na qual ocorre um aumento do fluxo sanguíneo para o local e da permeabilidade capilar, além da migração leucocitária, onde a presença dos neutrófilos é marcante, objetivando a remoção dos invasores (NUCCI et al., 2012; CIEMNIECK et al., 2016).

Durante o processo inflamatório ocorre a participação, além dos leucócitos, das células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais e plaquetas,

entre outras, agindo de forma conjunta na resposta inflamatória (CRUVINEL et al., 2010).

Para a resolução da inflamação é necessário o término da sinalização de vias pró-inflamatórias e eliminação de células inflamatórias, permitindo a restauração da função do tecido normal. Uma falha destes mecanismos pode levar à cronificação da inflamação, sendo bem comum em casos de infecções persistentes, exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, endógenos ou exógenos, auto-imunidade, dentre outros (NETEA et al., 2017; LAWRENCE; FONG, 2010). Participam da inflamação crônica os linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos, principalmente os monócitos, os quais são recrutados e emigram para o tecido, transformando-se em macrófagos teciduais, que serão ativados (ABBAS et al., 2008).

A ativação dos macrófagos leva à lesão tecidual, por produzirem metabólitos tóxicos de oxigênio, proteases, fatores quimiotáticos dos neutrófilos, fatores de coagulação, metabólitos do ácido araquidônico e óxido nítrico, além produzem ainda fatores de crescimento derivado de plaquetas, fator de transformação do crescimento beta, fatores de angiogênese e colagenases de remodelamento que levam ao desenvolvimento da fibrose. Os macrófagos produzem ainda citocinas, como interleucina 1 (IL-1) e TNF, por exemplo, que auxiliam no recrutamento de leucócitos, permitindo uma maior ação inflamatória, além de estimularem linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e produzirem anticorpos específicos e T CD4+, levando a produção de citocinas como a IL-12 que, por sua vez, estimula a ativação de outros macrófagos, amplificando a resposta (MEDZHITOV, 2008).

2.1.1 Mediadores envolvidos no processo inflamatório

Vários mediadores estão envolvidos no processo inflamatório, que podem ser divididos nos seguintes grupos, de acordo com suas particularidades e propriedades bioquímicas: peptídeos vasoativos, aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas, fragmentos de componentes do complemento, enzimas proteolíticas e quimiocinas (SADEGHI et al., 2014).

As cininas são peptídeos vasoativos formados a partir dos cininogênios por proteases específicas chamadas calicreínas. As calicreínas clivam os cininogênios de alto peso molecular para produzir bradicinina. Algumas das ações da bradicinina são contrações de músculo liso, dilatação dos vasos sanguíneos e potente efeito pró-algéico (estimulante da dor), sendo a sensação de dor importante por alertar ao organismo sobre o estado anormal do tecido danificado (OH et al., 2015). Os neuropeptídeos, outro tipo de peptídeos vasoativos, como é o exemplo da substância P e da neurocinina A, são secretados por nervos sensoriais e vários leucócitos, podendo iniciar e regular reações inflamatórias, causando degranulação de mastócitos e atuar na transmissão da dor (MEDZHITOV, 2008).

As aminas vasoativas, como a histamina e a serotonina, são mediadores pré-formados que ficam armazenados nos mastócitos, basófilos e plaquetas sanguíneas, sendo os primeiros mediadores a serem liberados nas reações inflamatórias agudas, levando a aumento da permeabilidade vascular, dilatação de arteríolas, contração endotelial e aumento dos espaços interendotelial (OH et al., 2015), além disso a histamina também leva ao recrutamento de mastócitos e indução da produção de citocinas contribuindo para amplificação do processo inflamatório (BRANCO; YOSHIKAWA; PIETROBON, 2018).

Dentre os mediadores lipídicos envolvidos no processo inflamatório estão os eicosanóides e fatores ativadores de plaquetas. O ácido araquidônico é metabolizado para formar eicosanóides pelas cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), que geram prostaglandinas e tromboxanos, ou pelas lipoxigenases, que geram leucotrienos e lipoxinas (OYEBANJI; SABA; ORIDUPA, 2014). As prostaglandinas, em especial as prostaglandina E₂, prostaglandinas D₂ e prostaglandina F₂α e a prostaciclina I₂, possuem efeito vasodilatador, levando a exacerbação dos efeitos quimiotáticos e aumento da permeabilidade de outros mediadores. As prostaglandinas estão envolvidas na produção da febre e da sensação dolorosa. Os leucotrienos exercem também ação quimiotática, atuam na permeabilidade vascular e ativam as células de defesa na degranulação e produção de superóxidos, os quais cooperam para os danos característicos da lesão inflamatória. As lipoxinas inibem a inflamação e promovem a resolução da inflamação e reparação de tecidos (HUSAIN et al., 2016). Os fatores ativadores

de plaquetas atuam no recrutamento de leucócitos, vasodilatação e vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e ativação plaquetária (MEDZHITOV, 2008).

As citocinas são ativadas por diferentes vias, sendo importantes para regular as funções fisiológicas do organismo em condições normais. Estas vias quando ativadas de maneira excessiva estão associadas a uma desordem inflamatória e imunológica (CUONG et al., 2015). As citocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias (tais como IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-17, TNF- α) e anti-inflamatórias (como a IL-4, IL-10, IL-13 e TGF β), colaborando para os efeitos locais atuando na indução da expressão de moléculas de adesão e de quimiocinas, assim exercendo importante papel na quimiotaxia de células, além disso, também provocando efeitos sistêmicos como a febre (OLIVEIRA et al., 2011; KUNDU; SURH, 2008).

Participam também na formação dos eventos vasculares as anafilatoxinas, que são os fatores C3a, C4a e C5a ativados via sistema complemento, que agem induzindo a degranulação de mastócitos levando a liberação de histamina (MEDZHITOV, 2010; KING, 2007).

Decorrente do processo inflamatório, há aumento da expressão do gene óxido nítrico sintetase indutível (iNOS), com a produção excessiva de óxido nítrico por períodos prolongados, mediante a exposição de macrófagos ao lipopolissacarídeo bacteriano. O óxido nítrico, produzido pela óxido nítrico sintetase, é uma molécula reativa e instável podendo causar lesão tecidual localizada pela formação de radicais livres, agindo na musculatura lisa promovendo vasodilatação, reduzindo a agregação e adesão plaquetária, inibindo o recrutamento de leucócitos e agindo também como inibidor do componente celular das respostas inflamatórias (PÂNZARIU et al., 2016).

Diante desse arsenal, vale ressaltar que esses mediadores liberados buscam combater o agente causador do dano, no entanto, podem acabar agredindo tecidos saudáveis do hospedeiro em processos inflamatórios exacerbados, retirando assim o caráter primariamente protetor dessa resposta e transformando-a em uma entidade nosológica, o que ocorre, por exemplo, na artrite reumatóide, arterosclerose, doenças neurodegenerativas, dermatite atópica, psoríase entre outras (GLASS et al., 2010; NETEA et al., 2017).

2.1.2 Fármacos anti-inflamatórios: Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) e Glicocorticóides

Para a inibição dos efeitos danosos que podem ser desencadeados no decorrer do processo inflamatório são utilizados na prática clínica fármacos anti-inflamatórios. Dentre os fármacos utilizados estão o grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os glicocorticóides, que atuam inibindo a formação de mediadores inflamatórios e o desencadeamento da cascata da inflamação (ANTMAN et al., 2005).

Os AINEs são considerados os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. O mecanismo de ação desses fármacos consiste na inibição da ciclooxigenase (COX), uma enzima que degrada o ácido araquidônico e que é fundamental para o desenvolvimento da cascata da inflamação (BATLOUNI, 2010; ATTIK et al., 2018).

A COX existe em duas isoformas: a isoforma COX-1, que é expressa de forma constitutiva na maioria dos tecidos, e a COX-2, cuja expressão é induzida durante processos inflamatórios. A COX-1 é essencial para homeostase do organismo e atua em processos que interferem na proteção da mucosa gastrointestinal, controle do fluxo sanguíneo renal, homeostasia, respostas autoimunes, funções pulmonares e do sistema nervoso central, cardiovasculares e reprodutivas. Já a COX-2 tem sua expressão induzida durante processos inflamatórios e leva a produção de prostaglandinas relacionadas ao desenvolvimento do edema, rubor, febre e hiperalgesia, e de prostaciclina que possuem efeito vasodilatador e provoca relaxamento das células musculares lisas vasculares (HORVÁTH et al., 2015). Dessa maneira a inibição não-seletiva dos AINEs pode levar a perturbações no organismo e ao desenvolvimento de reações graves, de modo que cada vez mais se buscam por inibidores seletivos da isoforma da COX envolvida mais diretamente nos processos inflamatórios. Porém, por outro lado, a inibição seletiva sobre a COX-2 também pode levar a consequências sérias, devido ao dano cardiovascular que pode ocorrer (HORVÁTH et al., 2015). Além disso, os AINEs também são conhecidos por causarem reações cutâneas como urticária, eritema multiforme, erupção

acneiforme, exantema, angioedema dentre outras (AL RAAIE; BANODKAR, 2008; JHA et al., 2018).

Os glicocorticóides também são muito utilizados para o tratamento das inflamações. Estes fármacos agem inibindo não só os efeitos iniciais como também efeitos tardios da inflamação, além de ter ação imunossupressora. Sua ação anti-inflamatória é decorrente de modificações na transcrição de genes, em geral, induzindo a expressão de uma proteína conhecida como lipocortina 1, que inibe a fosfolipase A₂ (PLA₂), assim bloqueando a síntese de eicosanóides derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos e tromboxanos), além de apresentarem efeito inibitório na síntese de iNOS e de citocinas como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- α , fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e quimiocinas (UVA et al., 2012; PERRETTI; D'ACQUISTO, 2009). Apesar de serem potentes anti-inflamatórios, o uso desses fármacos pode provocar reações graves, levando a alterações no sistema endócrino-metabólico, imunológico e cardiovascular, por exemplo, quando a terapia é utilizada por longos períodos (MCKAY; CIDLOWSKI, 2003; KATZUNG, 2010).

Sendo assim, a busca por alternativas mais seguras e eficazes no tratamento das inflamações é relevante, visto que muitos efeitos podem ser irreparáveis ou até mesmo fatais para o ser humano. Diante disso, as plantas medicinais podem servir como alternativas nesse processo, sabendo que o uso de plantas no tratamento de doenças já é uma prática antiga na medicina tradicional (ATTIK et al., 2018; CALIXTO, 2000).

2.1.3 Plantas medicinais e Fitoterápicos

As plantas medicinais contribuem de forma muito importante na saúde ao redor do mundo. O uso de plantas medicinais para o tratamento alternativo de doenças é uma prática milenar, mais antiga até mesmo que o próprio homem (AHMED; MURTAZA, 2015). Muitas vezes o único recurso terapêutico disponível para determinada população é o conhecimento sobre plantas medicinais (MACIEL, 2002; HAYTAA; POLATB; SELVIC, 2014), e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a população dos países em desenvolvimento fazem o

uso de plantas medicinais devido à dificuldade ao acesso de medicamentos prescritos, por residirem em zonas rurais ou aldeias, por exemplo, se tornando, em muitos casos, a única forma de acesso a atenção primária de saúde disponível (WHO, 2007).

As plantas medicinais constituem-se de uma mistura complexa de compostos químicos que podem ser responsáveis por diferentes atividades farmacológicas, muitas dessas atividades vêm sendo avaliadas e confirmadas em diversos estudos na literatura, também apresentam grande importância no setor de desenvolvimento de medicamentos, considerando a utilização de substâncias ativas como protótipos de fármacos e servindo como matérias-primas para o desenvolvimento de fitoterápicos (SIMÕES, et al., 2007). Além disso, as plantas medicinais são uma alternativa mais acessível e bem menos onerosa em relação aos medicamentos sintéticos, na grande maioria dos casos (CALIXTO, 2000).

O Brasil sendo um país que apresenta uma enorme biodiversidade, abrangendo cerca de 20-22% de todo o planeta, associado ao vasto conhecimento tradicional referente ao uso de plantas, possui potencial no desenvolvimento de novos medicamentos para o mercado (DUTRA, 2016; MARMITT et al., 2015).

Segundo a RDC 26/2014, medicamentos fitoterápicos são os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia seja baseada em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade, já os medicamentos classificados como medicamentos tradicionais fitoterápicos são os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade seja baseada em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização (BRASIL, 2014).

Em 2006 com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, o Ministério da Saúde implementou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS), além disso essas políticas também incentivam o desenvolvimento de cadeias produtivas e de indústrias

farmacêuticas e uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b).

Nesse contexto, esse trabalho propõe a obtenção de géis contendo como princípio ativo o extrato das espécies vegetais *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae* e avaliação da atividade anti-inflamatória destes, pois são importantes estudos aprofundados visando novas alternativas terapêuticas que utilizem como princípios ativos plantas medicinais as quais possuem baixo custo e maior facilidade de acesso à população em geral.

2.1.4 *Jatropha gossypifolia* L.

2.1.4.1 Informações botânicas

A espécie vegetal *Jatropha gossypifolia* L. (Figura 1) é uma planta medicinal pertencente ao gênero *Jatropha*, da família Euphorbiaceae e subfamília Crotonoideae, que possui cerca de 175 espécies. O nome *Jatropha* deriva das palavras gregas “*iatrós*”, que significa “doutor”, e “*trophé*”, que significa “comida ou nutrição”, sendo relacionado com as propriedades medicinais apresentadas por este gênero que durante muito tempo tem sido utilizado na terapia medicinal (DEVAPPA, et al., 2010; FÉLIX-SILVA et al., 2014a; SABANDAR, et al., 2013).

Figura 1 – Espécie vegetal *Jatropha gossypifolia*



Fonte: FÉLIX-SILVA et al., 2014a.

Conhecida popularmente como “pinhão-roxo”, “pião-roxo”, “peão-roxo”, “batata-de-teu”, “erva-purgante”, “jalapão”, “mamoninha” ou “pião-preto (FÉLIX-SILVA et al., 2014a), a espécie *J. gossypifolia* possui ampla distribuição geográfica devido sua facilidade de adaptação, estando presente nas regiões de

clima tropical, subtropical, tropical seco e regiões semiáridas da África e Américas e nos domínios fitogeográficos Amazônia, Caatinga e Mata Atlântica (FLORA DO BRASIL, 2018). A espécie tem como sinônimos botânicos *Adenoropium elegans* Pohl, *Adenoropium gossypiifolium* (L.) Pohl, *Jatropha gossypiifolia* var. *typica* Chodat & Hassl., *Manihot gossypiifolia* (L.) Crantz (FLORA DO BRASIL, 2018).

J. gossypiifolia é considerada um arbusto de pequeno porte, com folhas de coloração verde-escuras que podem apresentar cor purpuro-avermelhada escuras, alternas, palmadas, com limbo dividido em lóbulos, grandes, glabras e estipuladas. Suas flores são de cor roxa, unissexuadas, possuem disposição em cimeras paniculadas e com cálice de cinco pétalas e nas flores masculinas pode haver formação de um tubo pentalóide. Seus frutos são capsulares, sulcados e contém sementes de coloração escura com pintas negras (DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002; FÉLIX-SILVA et al., 2014a).

2.1.4.2 Constituintes químicos descritos

Dos constituintes químicos presentes em diferentes partes de *J. gossypiifolia* já foram relatados na literatura ácidos graxos, alcaloides, cumarinas, esteroides, flavonoides, lignanas, proteínas, saponinas, taninos e terpenoides. Os estudos também relatam os flavonoides como o grupo majoritário presente nas folhas, podendo estes ser utilizados como marcadores químicos da espécie vegetal (FÉLIX-SILVA et al., 2014a; FÉLIX-SILVA et al., 2018; PILON et al., 2013). Os compostos químicos presentes na espécie vegetal *J. gossypiifolia* estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Compostos químicos identificados na espécie vegetal *Jatropha gossypifolia*

Parte da planta	Grupo fitoquímico	Compostos químicos	Referências bibliográficas
Planta inteira	Diterpenoides	Citlaltiriona	DAS; VENKATAIAH, 1999 RAVINDRANATH et al., 2003
		Jatrogenona	DAS; VENKATAIAH, 1999 RAVINDRANATH et al., 2003
	Cumarinolignoides	Propacina	DAS; VENKATAIAH, 2001 DAS; VENKATAIAH, 1999
		Venkatasina	DAS; VENKATAIAH, 2001 DAS; VENKATAIAH, 1999
Folhas	Triterpenoides	(13 α ,14 β ,20S)-2,24,25-trihidroxilanosta-1,7-dien-3-ona	TINTO et al., 1992
		(2 α ,13 α ,14 β ,20S)-2,24,25-trihidroxilanost-7-en-3-ona	TINTO et al., 1992
	Flavonoides	5,7,4'-tri-hidroxi-3', 5'-dimetoxiflavanona	TINTO et al., 1992
		Apigenina	SUBRAMANIAN; NAGARAJAN; SULOCHANA, 1971
		Isorientina	FÉLIX-SILVA et al., 2014a GRANADOS et al., 2015
		Isoschaftosídeo	MARTINS et al., 2018 PILON et al., 2013
		Isovitexina	SUBRAMANIAN; NAGARAJAN; SULOCHANA, 1971
		Schaftosídeo	MARTINS et al., 2018 PILON et al., 2013
		Vitexina	SUBRAMANIAN; NAGARAJAN; SULOCHANA, 1971
		Alcaloides	Ricinina
Galhos	Cumarinolignoides	4'-O-desmetil retrochinensina	DAS et al., 2004
		Cleomiscosina A	DAS et al., 2003
		Gossipidieno	DAS; ANJANI, 1999
		Isogadaína	DAS; RAO; SRINIVAS, 1996
		Jatrodieno	DAS et al., 1996
		Prasantalina	CHATTERJEE et al., 1988
Raízes	Diterpenoides	2 α -hidroxijatrofona	TAYLOR et al., 1983
		2 β -hidroxiisojatrofona	TAYLOR et al., 1983
		2 β -hidroxijatrofona	TAYLOR et al., 1983
		Citlaltiriona	FALODUN et al., 2012
		Falodona	FALODUN et al., 2012
		Jatrolona A	TAYLOR et al., 1983
		Jatrolona B	FALODUN et al., 2012
		Jatrofona	FALODUN et al., 2012
	Flavonoides	Naringenina	MUTHEESWARAN et al., 2017 NWOKOCHA et al., 2011

Quadro 1 – Compostos químicos identificados na espécie vegetal *Jatropha gossypifolia*
(continuação)

Parte da planta	Grupo fitoquímico	Compostos químicos	Referências bibliográficas
Galhos, raízes e sementes	Cumarinolignoides	Arilnaftaleno	DAS; BANERJI, 1988
		Gadaina	BANERJI et al., 1984
		Jatrofan	CHATTERJEE et al., 1981
Latéx	Proteínas	Ciclogossina A	HORSTEN et al., 1996
		Ciclogossina B	AUVIN-GUETTE et al., 1997
Sementes	Ésteres	12-desoxi-16-hidroxilforbol	ADOLF; OPFERKUCH; HECKER, 1984
	Ácidos graxos	Ácido araquídico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido caprílico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido esteárico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido láurico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido lignocérico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido linoléico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido mirístico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido oléico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido palmítico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido palmitoléico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido ricinoléico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
		Ácido vernólico	HOSAMANI; KATAGI, 2008
	Açúcares	Arabinose	MARIZ et al., 2010
		Ramnose	MARIZ et al., 2010
Xilose		MARIZ et al., 2010	
Partes aéreas (folhas e galhos)	Lignanais	Gossypifan	DAS; DAS, 1995
		Gossypilina	DAS; DAS; KASHINATHAM, 1998

Fonte: Revisão da literatura.

2.1.4.3 Usos populares

Na medicina tradicional todas as partes da espécie vegetal *J. gossypifolia* (folhas, galhos, raízes, sementes, latéx) são utilizadas para os mais variados fins curativos e de diversas formas de preparo (decoção, infusão, chás, cataplasma, dentre outras) (COE; ANDERSON, 1996; SANTOS et al., 2012; SABANDAR et al., 2013). Os usos populares descritos para a espécie são descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Usos populares descritos na literatura da *Jatropha gossypifolia*

Parte da planta	Uso popular	Via de uso	Referencias Bibliográficas
Planta inteira	Analgésico	-	DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002 SABANDAR et al., 2013
	Antimicrobiano	-	SABANDAR et al., 2013
	Antitérmico	I	AUVIN-GUETTE et al., 1997
	Cicatrizante	-	WADANKAR; MALODE; SARAMBEKAR, 2011
	Discrasia (tratamento)	-	SABANDAR et al., 2013
	Disfonia (tratamento)	-	SABANDAR et al., 2013
	Prurido	-	NEAMSUVAN et al., 2015
Folhas	Analgésico	E	SANTOS et al., 2012 PEDROLLO et al., 2016
	Antianêmico	I	JANSEN et al., 2010 SABANDAR et al., 2013
	Anticancer	-	AGYARE et al., 2018 AJOSE, 2007
	Antidiabético	I	COE; ANDERSON, 1996
	Antidiarreico	-	COE; ANDERSON, 1996 AJOSE, 2007
	Anti-infeccioso	I, E	KUMAR et al., 2006
	Anti-inflamatório	I, E	AJOSE, 2007 COE; ANDERSON, 1996 ADENIYI et al., 2018 BALDÉ et al., 2016
	Antineoplásico	-	SABANDAR et al., 2013
	Antiofídico	I	KADIR et al., 2015
	Antirreumático	-	AJOSE, 2007
	Antisséptico	E	DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002
	Antitérmico	I	JANSEN et al., 2010 DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002
	Antiulcerogênico	I	COE; ANDERSON, 1996
	Cicatrizante	E	COE; ANDERSON, 1996 DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002
	Contraceptivo e oxiotóxico	-	SANTOS et al., 2012
	Antitrombótico	-	CARTAXO; DE ALMEIDA SOUZA; DE ALBUQUERQUE, 2010
	Doenças hepáticas (tratamento)	-	KPODAR et al., 2016
	Detoxificante	-	PANDA et al., 2009
	Distúrbios gastrointestinais (tratamento)	I	SANTOS et al., 2012
	Folhas	Doenças de pele (tratamento)	-
Doenças sexualmente transmissíveis (tratamento)		-	SABANDAR et al., 2013 PANDA et al., 2009
Feridas e erupções cutâneas (tratamento)		E	COE; ANDERSON, 1996
Hemostático		I	CARTAXO; DE ALMEIDA SOUZA; DE ALBUQUERQUE, 2010
Malária (tratamento)		I	JANSEN et al., 2010
Psicoativo		-	KUMAR et al., 2006 SABANDAR et al., 2013 SANTOS et al., 2012
Vertigem (tratamento)		-	SABANDAR et al., 2013

Quadro 2 – Usos populares descritos na literatura da *Jatropha gossypifolia* (continuação)

Parte da planta	Uso popular	Via de uso	Referencias Bibliográficas
Galhos	Analgésico	-	RASINGAM; JEEVA; KANNAN, 2012
	Antimalárico	I	YETEIN et al., 2013
	Anticancer	I, E	AGYARE et al., 2018 ASHIDI et al., 2010
	Antirreumático	-	COELHO-FERREIRA, 2009
	Emenagogo	I	HOSAMANI; KATAGI, 2008
	Resfriado (tratamento)	I	TAYLOR et al., 1996
Raízes	Anticancer	I, E	AGYARE et al., 2018 ASHIDI et al., 2010
	Antiofídico (tratamento)	-	MOLANDER et al., 2012 RIOS; PASTORE JUNIOR, 2011
	Anticonvulsivante	-	QUINTANS JUNIOR et al., 2008
	Disfunção erétil	-	CANO; VOLPATO, 2004
	Doenças uterinas (tratamento)	I	JAIN et al., 2004
	Dores urinárias (tratamento)	-	PANDA et al., 2009 SABANDAR et al., 2013
	Hanseníase (tratamento)	-	SABANDAR et al., 2013
Latéx	Alopecia	-	AJOSE, 2007
	Analgésico	E	HEBBAR et al., 2004
	Anticâncer	-	AJOSE, 2007
	Anti-hemorrágico	-	AJOSE, 2007 ODUOLA; AVWIORO; AYANNIYI, 2005
	Anti-infeccioso	E	AJOSE, 2007
	Anti-inflamatório	-	AJOSE, 2007
	Antiulcerogênico	-	AUVIN-GUETTE et al., 1997
	Antiofídico (tratamento)	E	DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002
	Antirreumático	-	AJOSE, 2007
	Cicatrizante	E	DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002
	Diurético	I	AGRA et al., 2008
	Doenças oculares	-	CATARINO; HAVIK; ROMEIRAS, 2016
	Feridas infectadas (tratamento)	E	AUVIN-GUETTE et al., 1997
	Furúnculos	-	WAGH; JAIN, 2018
	Laxante	-	AGRA et al., 2008
	Prurido cutâneo	-	LANS et al., 2001
	Purgativo	I	AGRA et al., 2008 ALBUQUERQUE et al., 2007
Queimaduras (tratamento)	E	KOSALGE; FURSULE, 2009	

Fonte: Revisão da literatura. E: via de uso externo. I: via de uso interno. -: não especificado.

Além dos usos populares apresentados, *J. gossypifolia* também tem amplo uso ornamental, é empregada como pesticida (FALODUN et al., 2012), e inseticida (SABANDAR et al., 2013; AGRA et al., 2007), além de também ser utilizada em rituais religiosos (LEAL; AGRA, 2005).

2.1.4.4 Estudos farmacológicos

Estudos prévios na literatura vêm demonstrando a potencialidade da espécie *J. gossypiifolia*, apresentando diversas atividades farmacológicas, como apresentado no Quadro 3. Muitos estudos utilizando o extrato das folhas vem sendo desenvolvidos. A atividade anti-inflamatória reportada na literatura tem mostrado resultados promissores. Estudos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa demonstraram o potencial inibitório do extrato aquoso das folhas de *J. gossypiifolia* frente o edema de pata induzido por carragenina (FÉLIX-SILVA et al., 2014d), dessa maneira, torna-se relevante estudar a atividade anti-inflamatória tópica do extrato aquoso das folhas em modelos de inflamação agudo e crônico, os quais ainda não foram descritos na literatura.

Quadro 3 – Estudos farmacológicos referentes à espécie vegetal *Jatropha gossypiifolia*

Parte da planta	Atividade	Referencias bibliográficas
Planta inteira	Imunomoduladora	DEO; CHAUDHARI; INAM, 2012
	Antioxidante	SHAHWAR et al., 2010
	Antimicrobiana	RAVINDRANATH et al., 2003
Folhas	Anticolinesterásica	FEITOSA et al., 2011 MARTINS et al., 2018 SALEEM et al., 2016
	Anticoagulante	FÉLIX-SILVA et al., 2014c
	Anti-inflamatória	FÉLIX-SILVA et al., 2014b
	Antimalárica	JANSEN et al., 2010
	Antioxidante	FÉLIX-SILVA et al., 2014c
	Antimicrobiana	FÉLIX-SILVA et al., 2017
	Ansiolítica e sedativa	APU et al., 2012
	Antiofídica	FÉLIX-SILVA et al., 2018 FÉLIX-SILVA et al., 2017 FÉLIX-SILVA et al., 2014d
	Antidiarreica	APU et al., 2012
	Antifúngica	KUMAR et al., 2006
	Antiemética	ISLAM; ISLAM; SALIM HOSSAIN, 2017
	Antiulcerogênica	KUMAR et al., 2017
	Trombolítica	ISLAM; ISLAM; SALIM HOSSAIN, 2017
	Leishmanicida	MARTINS et al., 2018

Quadro 3 – Estudos farmacológicos referentes à espécie vegetal *Jatropha gossypifolia* (continuação)

Parte da planta	Atividade	Referencias bibliográficas
Galhos	Antiemética	ISLAM; ISLAM; SALIM HOSSAIN, 2017
	Anticolinesterase	MARTINS et al., 2018
	Antioxidante	MARTINS et al., 2018
	Hipoglicemiante	SALEEM et al., 2016
	Leishmanicida	MARTINS et al., 2018
	Anti-inflamatória	PUROHIT; PUROHIT, 2011
Raiz	Antibacteriana	MUTHEESWARAN et al., 2017
	Antineoplásica	FALODUN et al., 2012
	Antiulcerogênica	SALEEM et al., 2016
	Anticolinesterase	SALEEM et al., 2016
	Antiofídica	REDDI et al., 2014
	Hipoglicemiante	SALEEM et al., 2016
Látex	Antibacteriana	ROCHA; DANTAS, 2009
	Anticolinesterase	MARTINS et al., 2018
	Leishmanicida	MARTINS et al., 2018

Fonte: Revisão da literatura.

Vale ressaltar que a espécie vegetal *J. gossypifolia* está incluída na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), uma lista elaborada pelo Ministério da Saúde com o objetivo de incentivar o estudo de algumas espécies vegetais para uma posterior distribuição dessas espécies no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2018). Sendo assim, se tornam importantes os estudos envolvendo essas espécies de plantas medicinais devido sua potencialidade como fonte de novas moléculas bioativas com grande interesse em saúde pública, visando a utilização destas como novas alternativas terapêuticas.

2.1.4.5 Estudos toxicológicos

O gênero *Jatropha* é conhecido por apresentar plantas com potencial tóxico. As intoxicações ocorrem principalmente pela ingestão de frutos e sementes levando a geração de eventos gastrointestinais, podendo progredir para alterações cardiovasculares e renais (MARIZ et al., 2010). O látex é considerado irritante para pele e mucosas e as sementes levam a aglutinação de hemácias e dermatite (SABANDAR et al., 2013).

O estudo pré-clínico de toxicidade aguda realizado por Mariz et al. (2007) em ratos *Wistar* relata que a administração do extrato etanólico das folhas de *J.*

gossypiifolia via oral possui baixa toxicidade aguda. O mesmo extrato foi utilizado na avaliação da toxicidade oral crônica sendo administrado por treze semanas e foi possível notar sinais de toxicidade significantes que levou a redução da atividade no sistema nervoso central e distúrbios digestivos e na análise histológica alterações hepáticas, renais e pulmonares, além de uma letalidade de 46,6% entre os machos e 13,3% em fêmeas quando tratados com a dose experimental mais alta (405 mg/kg) (MARIZ et al., 2012). A avaliação *in vitro* realizada por Almeida et al. (2015) mostrou que o extrato etanólico e aquoso das folhas de *J. gossypiifolia* possui citotoxicidade e genotoxicidade. Apesar de esses estudos apresentarem a toxicidade de extratos da *J. gossypiifolia* é relevante se avaliar a via de administração, tipo de extrato, parte da planta utilizada, dentre outras características.

2.1.5 *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br

2.1.5.1 Informações botânicas

A espécie vegetal *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. pertence ao gênero *Ipomoea* e à família Convolvulaceae, que por sua vez possui cerca de 500-600 espécies. Conhecida popularmente como “salsa”, “salsa-da-praia”, “pé-de-cabra” ou “glória da manhã, possui como sinônimos botânicos *Convolvulus pes-caprae* L., *Batatas maritima* (R .Br.) Bojer, *Ipomoea aegopoda* St.-Lag. e *Ipomoea biloba* Forssk (CHAN et al., 2016; FLORA DO BRASIL, 2018).

Essa espécie encontra-se amplamente distribuída por todo o mundo, ocorrendo nas regiões tropicais e subtropicais, às margens de estradas, rios, lagoas, terrenos abandonados, sendo mais comum em regiões de praias e dunas, fato esse que dá origem ao nome popular da espécie como “salsa-da-praia” (CASTELLANI; SANTOS, 2006; MIRYEGANEH et al., 2014).

A *I. pes-caprae* (Figura 2) é uma planta perene, com caules de ramos longos, que podem atingir até 40 metros de comprimento que percorrem sob o solo ficando apenas as folhas e flores eretas. As raízes são produzidas nos nós, grandes, espessas e possuem casca marrom. Suas folhas são verdes e grossas,

podendo atingir cerca de 10 cm de comprimento e se apresentam de forma arredondada, semelhante à pegada de uma cabra, geralmente dobrado no meio da veia e pode ser entalhada no ápice. As flores são atrativas, possuem forma de sino, coloração roxa ou violeta sendo mais escura no centro, no tamanho de aproximadamente 2 polegadas. As frutas são cápsulas achatadas com quatro sementes pretas e densamente peludas. As sementes são formadas dentro de cápsulas, sendo uma forma de conferir proteção a água salgada, por exemplo (CHAN et al., 2016; MANIGAUNHA et al., 2010; NILAM; JYOTI; SUMITRA, 2018).

Figura 2 – Espécie vegetal *Ipomoea pes-caprae*



Fonte: Autoria própria. As imagens apresentam as folhas da *Ipomoea pes-caprae*.

2.1.5.2 Constituintes químicos descritos

Estudos anteriores demonstraram a presença de contituíntes químicos como alcalóides, carboidratos, flavonoides, taninos, esteróis e terpenoides na espécie *I. pes caprae* (BARTH et al., 2017; VENKATARAMAN et al., 2013). Alguns dos compostos já descritos na literatura são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Constituintes químicos identificados na espécie vegetal *Ipomoea pes-caprae*

Parte da planta	Grupo fitoquímico	Compostos químicos	Referências bibliográficas	
Partes aéreas (folhas e caules)	Benzenoides	4,4,7-trimetil-1,4-diidro-2-hidroxi-1-naftalenona	PONGPRAYOON et al., 1991 PONGPRAYOON et al., 1992	
		4-vinil-guaiacol-8-cedren-13-ol	PONGPRAYOON et al., 1992 PONGPRAYOON et al., 1991	
		Eugenol	PONGPRAYOON et al., 1991 PONGPRAYOON et al., 1992	
	Compostos fenólicos	Ácido 3,4-di-O-cafeoilquinico (Ácido isoclorogênico A)	Ácido 3,4-di-O-cafeoilquinico (Ácido isoclorogênico A)	TERAMACHI et al., 2005
			Ácido 3,5-di-O-cafeoilquinico (Ácido isoclorogênico B)	TERAMACHI et al., 2005
			Ácido 4,5-di-O-cafeoilquinico (Ácido isoclorogênico C)	TERAMACHI et al., 2005
			Ácido gálico	BANERJEE et al., 2013
	Cumarina	3,4-diidro-8-hidroxi-3-metil isocumarina	3,4-diidro-8-hidroxi-3-metil isocumarina	PONGPRAYOON et al., 1992
			Meleína	PONGPRAYOON et al., 1992
	Isoprenoides	Actinidol	Actinidol	PONGPRAYOON et al., 1992
			E-phytol	PONGPRAYOON et al., 1992 EMENDORFER et al., 2005 MARIE et al., 2007
			Trans-β-damascenona	PONGPRAYOON et al., 1992 EMENDORFER et al., 2005
	Triterpenos	E-nerolidol	E-nerolidol	MARIE et al., 2007
			Ácido betulínico	KROGH et al., 1999
			Acetato α-amirina	KROGH et al., 1999
			Acetato β-amirina	KROGH et al., 1999
			Glochidona	KROGH et al., 1999
			Limoneno	MARIE et al., 2007
	Flavonoides	Ácido quínico	Ácido quínico	KROGH et al., 1999
			Ácido salicílico	KROGH et al., 1999
			Isoquercetina	KROGH et al., 1999
			Isoquercetrina	KROGH et al., 1999 BANERJEE et al., 2013 VIEIRA et al., 2012 DUTRA et al., 2014
	Flavonoides	Quercetina- 3-O-β-D-glicofuranosil	Quercetina- 3-O-β-D-glicofuranosil	KROGH et al., 1999 BANERJEE et al., 2013 VIEIRA et al., 2012
			Quercetina	KROGH et al., 1999
	Glicolipideos	Pescapreinas I-IV	Pescapreinas I-IV	ESCOBEDO_MARTÍNEZ et al., 2010
			Pescaprosideos A	ESCOBEDO_MARTÍNEZ et al., 2010
	Sesquiterpenoides	α-cadinol	α-cadinol	MARIE et al., 2007
α-copaeno			MARIE et al., 2007	
α-humuleno			MARIE et al., 2007	
Terpenos	Estigmasterol	Estigmasterol	KUMAR et al., 2014	
		Germacreno	MARIE et al., 2007	

Fonte: Revisão da literatura.

2.1.5.3 Usos populares

A espécie *I. pes-caprae* é bastante utilizada para diversas finalidades na medicina tradicional, especialmente em ferimentos cutâneos, processos dolorosos, distúrbios gastrintestinais e a pasta das folhas sobre queimaduras causadas por águas-vivas (CHAO et al., 2016; MEIRA et al., 2012; MANIGAUNHA et al., 2010), como apresentado no Quadro 5.

Quadro 5 – Usos populares descritos na literatura da *Ipomoea pes-caprae*

Parte da planta	Uso popular	Via de administração	Referências bibliográficas
Folhas	Artrite	-	PACKER et al., 2012 SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Cicatrizante	-	CHAN et al., 2016 SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Cólicas	-	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 KROG et al., 1999
	Disenteria	-	MEIRA et al., 2012 MANIGAUNHA et al., 2010
	Distúrbios digestivos (tratamento)	-	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MANIGAUNHA et al., 2010
	Dor de cabeça	-	PACKER et al., 2012 SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Dor interna e externa	I	BRAGADEESWARAN et al., 2010 SOUZA et al., 2000 WASUWAT, 1970
	Feridas (tratamento)	E	PACKER et al., 2012 SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MEIRA et al., 2012
	Furúnculos	E	SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Hemostática	-	SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Hipertensão (tratamento)		MEIRA et al., 2012
	Inchaços	E	SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Inflamações	E, I	SOUZA et al., 2000 SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MEIRA et al., 2012 MANIGAUNHA et al., 2010
	Picadas (tratamento)	E	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MEIRA et al., 2012
	Reumatismo	I	CHAN et al., 2016 MANIGAUNHA et al., 2010 SAHOO; JENA; DINDA, 2016
Úlceras	E	SAHOO; JENA; DINDA, 2016	

Quadro 5 – Usos populares descritos na literatura da *Ipomoea pes-caprae* (continuação)

Parte da planta	Uso popular	Via de administração	Referências bibliográficas
Raízes	Cólicas	I	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 CHAN et al., 2016
	Constipação	-	KROG et al., 1999 MEIRA et al., 2012
	Diuretico	-	MEIRA et al., 2012
	Febre	I	SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Gota	-	WASUWAT, 1970 SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Reumatismo (tratamento)	I	MEIRA et al., 2012 CHAN et al., 2016
	Sífilis (tratamento)	I	SAHOO; JENA; DINDA, 2016
	Tônico	-	CHAN et al., 2016
Partes aéreas (folhas e caules)	Cólicas	-	CHAN et al., 2016
	Enxaqueca	-	ROGERS; GRICE; GRIFFTHS, 2000 KROG et al., 1999
	Ferimentos cutâneos (tratamento)	E	WASUWAT, 1970
	Gonorréia (tratamento)	-	MEIRA et al., 2012
	Gota (tratamento)	-	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MEIRA et al., 2012
	Processos dolorosos	-	ROGERS; GRICE; GRIFFTHS, 2000
	Queimaduras por água viva (tratamento)	E	ROGERS; GRICE; GRIFFTHS, 2000
	Tônica	-	SAHOO; JENA; DINDA, 2016 MEIRA et al., 2012

Fonte: Revisão da literatura. E: via de uso externo. I :via de uso interno. -: não especificado.

2.1.5.4 Estudos farmacológicos

Estudos prévios na literatura tem demonstrado o potencial da *I. pes-caprae*, sendo várias atividades farmacológicas relatadas na literatura como apresentado no Quadro 6. Um estudo com 12 pacientes realizado por Sunthonpalin; Wasuwat (1985) relatou melhora na dermatite causada por água-viva utilizando um creme contendo extrato das folhas de *Ipomea pes-caprae* a 1%, onde cinco pacientes com infecções leves foram aliviados da coceira no dia seguinte e a dermatite desapareceu após dois dias, e sete pacientes com infecções graves apresentaram melhora de 50% em uma semana e recuperação completa após 30 a 45 dias, deixando poucas cicatrizes hipertróficas. Além disso, um estudo clínico desenvolvido no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade de Mahidol, na Tailândia, o qual não conseguiu demonstrar a

eficácia da pomada no tratamento da dermatite, mas foram eficazes na redução da duração do prurido (PIYAPHANEE et al., 2015).

Quadro 6 – Estudos farmacológicos referentes à espécie vegetal *Ipomoea pes-caprae*

Parte da planta	Atividade	Referencias bibliográficas
Folhas	Antioxidante	QASIM et al., 2017
	Antimicrobiana	KUMAR et al., 2014 MATUNOG; BAJO, 2013
Raiz	Anti-hemostático	ROGERS; GRICE; GRIFFTHS, 2000
	Antiespasmótica	PONGPRAYOON et al., 1992
	Analgésica	SOUZA et al., 2000
	Imunoestimulatória	PHILIPPI et al., 2010
	Antiplasmodial	POTHULA; KANIKARAM, 2015
Partes aéreas (folhas e caules)	Inibição de síntese de prostaglandinas	PONGPRAYOON; BOHLIN; WASUWAT, 1991 ^a
	Antinociceptiva	SOUZA et al., 2000 VIEIRA et al., 2013
	Anti-inflamatória	ADRIANO et al., 2014 BARTH et al., 2017 BANERJEE et al., 2013 VIEIRA et al., 2013
	Antioxidante	BANERJEE et al., 2013
	Anti-artrítica	VENKATARAMAN et al., 2013
	Antitumoral	MANIGUNHA; KHARYA; GANESH, 2015
	Inibição do envenenamento por medusas	PONGPRAYOON; BOHLIN; WASUWAT, 1991 ^b
	Antiespasmótica	EMENDORFER et al., 2005

Fonte: Revisão da literatura.

Diante disso, testar o extrato das folhas para uso anti-inflamatório tópico pode estar trazendo evidências científicas quanto ao uso popular dessa espécie vegetal, além de contribuir na geração de possíveis novos produtos fitoterápicos no mercado como alternativa no tratamento de processos inflamatórios agudos e crônicos.

2.1.5.5 Estudos toxicológicos

O gênero *Ipomoea* possui algumas plantas consideradas tóxicas. Em relação a *I. pes-caprae* há poucos estudos avaliando a toxicidade de extratos relatados na literatura, no entanto um estudo desenvolvido por Venkataraman et al. (2013) avaliou a toxicidade dérmica aguda de uma formulação contendo o extrato das folhas e caules de *I. pes-caprae* incorporado à base de vaselina e

relatou não ter observados sinais de toxicidade e mortalidade durante os dois estudos de toxicidade dérmica aguda, enquanto a dose letal mediana (DL₅₀) do extrato das folhas, administrado por via tópica foi maior que 2000 mg/kg, indicando sua baixa toxicidade. Barth et al., (2014) e Adriano et al. (2014), realizaram um teste de citotoxicidade *in vitro* pelo método de agarose overlay e não foi observado halos de citotoxicidade de formulações contendo o extrato da *I. pes-caprae* incorporado a base de Hostacerin®, Aristoflex®, Carbopol® Ultrez ou Cellozise®.

Nesse contexto, este trabalho visa desenvolver géis contendo como princípio ativo o extrato de *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*, sabendo de seu potencial descrito pelo uso popular, e assim está contribuindo com uma alternativa terapêutica para o tratamento de desordens inflamatórias.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver, caracterizar e avaliar a eficácia anti-inflamatória de géis contendo como princípio ativo os extratos das espécies vegetais *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Preparar extratos das folhas de *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*;
- b) Realizar caracterização análise fitoquímica dos extratos de *Jatropha gossypifolia* e de *Ipomoea pes-caprae*;
- c) Preparar formulação semissólida (géis) para a veiculação dos extratos de *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*;
- d) Caracterizar fisico-quimicamente os géis preparados (avaliação de características organolépticas, teste de centrifugação e avaliação de pH);
- e) Avaliar o potencial de irritação cutânea das formulações preparadas;
- f) Avaliar a eficácia anti-inflamatória *in vivo* dos géis preparados através de modelos de inflamação aguda (edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton e edema de pata induzido por carragenina);
- g) Avaliar a eficácia anti-inflamatória *in vivo* dos géis preparados através de modelo de inflamação crônica (edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton).

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAL VEGETAL

4.1.1 Coleta do material vegetal e identificação

As folhas de *Jatropha gossypifolia* L. foram coletadas na cidade de Santa Cruz, Rio Grande do Norte, Brasil (6°13'08,1"S, 36°01'17,8"O) e as folhas de *Ipomoea pes-caprae* no município de Natal, Rio Grande do Norte, na Praia do Forte (5°45'54,3"S, 35°11'46,63"O). A coleta do material vegetal foi realizada sob autorização do Sistema Brasileiro de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO) (Processo nº 35017) e do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) (Processo nº A4E8DE0 de 02/05/2018).

A identificação botânica do material foi realizada no Herbário do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte sob o número de exsicata UFRN 12561, no caso de *J. gossypifolia* e UFRN 431, no caso de *I. pes-caprae*.

As folhas foram secas a 45°C em estufa de ar circulante, trituradas e armazenadas em frascos hermeticamente fechados, protegidos da luz e da umidade até o preparo do extrato.

4.1.2 Preparo dos extratos

O extrato das folhas de *J. gossypifolia* foi preparado pelo método de decocção, aquecendo as folhas secas com água purificada na proporção 1:10 (p/v) por 15 min a 100°C. Após isto, o extrato aquoso obtido foi filtrado a vácuo, liofilizado e armazenado a -20°C. O método de extração foi escolhido de acordo com a literatura anterior que indica que esta é uma das principais formas de utilização na medicina popular (decocção do chá) e em pesquisas anteriores do

nosso grupo (Félix-Silva et al., 2014a; Félix-Silva et al. al., 2017a; Félix-Silva et al., 2014d; Félix-Silva et al., 2018).

O extrato das folhas da *I. pes-caprae* foi preparado pelo método de maceração, utilizando solução hidroetanólica 70% na proporção 1:10 (droga vegetal: solvente, p/v) por 48 horas a temperatura ambiente, sendo realizada também uma remaceração por 48 horas. Após este período, parte dos extratos foi filtrado e utilizado para realização do estudo fitoquímico e a outra parte foi rotaevaporada, liofilizada e armazenada a -20°C. O método de extração foi escolhido de acordo com a literatura anterior baseada em estudos que utilizaram o extrato das folhas por via tópica, além de ser um método de melhor rendimento do processo extrativo e que é utilizado em escala industrial.

4.2 ANÁLISE FITOQUÍMICA DOS EXTRATOS VEGETAIS

4.2.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O extrato aquoso das folhas de *J. gossypifolia* foi fracionado por meio de partição líquido-líquido com solventes de polaridade crescente, resultando na obtenção das frações hexano (HEX), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etila (AcOEt), *n*-butanol (BuOH) e aquosa residual (AR). As frações foram rotoevaporadas para evaporação total do solvente orgânico. Como fases móveis foram utilizadas duas composições de solventes: acetato de etila: ácido fórmico: água (8:1:1, v/v/v) e tolueno: acetato de etila: ácido fórmico (5:5:0,5, v/v/v).

Para o extrato das folhas de *I. pes-caprae* foi utilizada como fase móvel a composição de solventes: acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético: água (10:1,1:1,1:2,6 v/v/v/v). Após a eluição, as placas foram secas e os componentes observados sob luz ultravioleta (254 e 365 nm).

Para a realização da CCD, foram utilizadas cromatoplasmas de gel de sílica em vidro como fase estacionária. Foram utilizados reveladores específicos de acordo com a classe de compostos investigada como: vanilina sulfúrica, reagente atural A, cloreto férrico e reagente de Dragendorff para a pesquisa de substâncias pertencentes às principais classes de compostos da espécie vegetal. Além disso, padrões de flavonoides foram empregados para análises por meio de co-CCD.

4.2.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Para a análise do perfil químico do extrato aquoso das folhas de *J. gossypifolia* foi utilizada a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de arranjo de diodos (CLAE-DAD). As análises foram realizadas em um sistema de cromatografia líquida da Merck-Hitachi®, modelo Chromaster, acoplado a um detector de arranjo de diodos com bomba quaternária, coluna de forno e auto-injetor. Os eluentes utilizados foram 0,5% (v/v) de ácido fórmico pH 2,37 (A) e acetonitrila (B), utilizando o seguinte gradiente de eluição: 10-17% B, 0-10 min; 17% B, 10-60 min; 17-20% B, 60-70 min, em um tempo de análise total de 70 minutos. A eluição do fluxo foi mantida constante a 0,5 mL/min e 20 µL de cada amostra foram injetados. Foi utilizada uma coluna Thermo Scientific® RP-18 (250 x 4,6 mm, 5 µm de tamanho de partícula) como fase estacionária e a temperatura do forno da coluna foi mantida em 23°C. O extrato liofilizado foi ressuspensão em água (concentração final: 2 mg/mL) e os padrões de orientina, isoorientina, vitexina e isovitexina foram ressuspensos em metanol: água (1:1,v/v) (concentração final: 50 mg/mL). Amostras e solventes foram filtrados através de uma membrana de 0,45 µm. Os tempos de retenção (Rt) e os espectros ultravioletas foram obtidos a partir dos picos do cromatograma a 254 e 340 nm, com a aquisição de espectros de UV no intervalo de 200 a 400 nm. A identificação dos flavonoides foi baseada na comparação do Rt, espectro UV dos principais picos e observação do aumento da área do pico após a co-injeção do extrato com os padrões.

4.3 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE *IN VITRO*

Com o objetivo de avaliar se o extrato das folhas de *I. pes-caprae* apresentaria toxicidade um teste preliminar foi realizado, visto que na literatura não foi encontrado estudos referente a toxicidade de extratos da *I. pes-caprae*, diferente da *J. gossypifolia* onde estudos na literatura já apresentam dados sobre toxicidade de extratos da espécie (FÉLIX-SILVA et al., 2014a).

4.3.1 Atividade hemolítica do extrato das folhas de *I. pes-caprae*

Este ensaio foi realizado conforme previamente descrito na literatura (GAUTHIER et al., 2009). Primeiramente, foi feito um preparo de suspensão de eritrócitos humanos, onde sangue colhido em tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) foram centrifugados a 1.500 rpm por 10 minutos. O plasma obtido e a camada superior de células foram descartados. Os eritrócitos foram resuspenso a 10 % (v/v) em tampão fosfato salino (PBS), homogeneizados e novamente centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos. Este processo foi repetido até o sobrenadante ficar límpido. Por fim, os eritrócitos foram ressuspenso a 10 % (v/v) em PBS. Para o ensaio hemolítico, foram colocados em microtubos 230 µL do extrato *I. pes-caprae* em diferentes concentrações (62,5, 125, 250, 500 e 1000 µg/mL) juntamente com 20 µL da suspensão de eritrócitos. Para controle de 100% de hemólise, foram preparados microtubos com a suspensão de eritrócitos e água purificada ou Triton X-100 1%. Para os brancos, foram preparados microtubos com o extrato de *I. pes-caprae* e PBS. Após esse processo, incubou-se os microtubos a 37°C por 60 minutos. Centrifugou-se essas amostras a 1.300 g por 3 min a temperatura ambiente. Finalmente foi lido 100 µL do sobrenadante dessas amostras em leitora de microplaca a 540 nm. A porcentagem de hemólise foi calculada pela fórmula:

$$\text{Hemólise} = \left(\frac{\text{Absorbância a 540 nm da amostra} - \text{Absorbância a 540 nm do branco}}{\text{Absorbância a 540 nm do controle 100\% de hemólise} - \text{Absorbância a 540 nm do branco do controle 100\% de hemólise}} \right) * 100$$

Experimentos envolvendo coleta de sangue humano foram realizados com aprovação do Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CAAE 88074318.3000.5292).

4.4 PREPARO DOS GÉIS DE *Jatropha gossypifolia* E *Ipomoea pes-caprae*

4.4.1 Preparação dos géis

Inicialmente, foram testadas várias formulações, para ajustar as concentrações a fim de se obter, dentre as diversas desenvolvidas, uma formulação com as características desejadas para um gel de uso tópico, para posterior incorporação dos extratos.

Na formulação escolhida o extrato de Jg foi incorporado à formulação em três concentrações diferentes, 1,0%, 2,5% e 5,0% (p/p), e o extrato de lpc foi incorporado na concentração de 5,0% (p/p). Os componentes foram pesados separadamente (Quadro 7). Em um béquer (A) foram adicionados hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (2%, p/p), metilparabeno (0,2%, p/p) e propilenoglicol (3%, p/p), e homogeneizados com auxílio de bastão de vidro. Em um outro béquer (B) foi adicionado o Pluronic F-127 (15%, p/p) e o álcool isopropílico (5%, p/p). Com auxílio de outro bastão de vidro, as substâncias foram homeogenizadas e transferidas para o béquer A. Após isso, foi adicionado o q.s.p. de água destilada gelada. O extrato liofilizado foi adicionado à formulação depois de previamente solubilizado em q.s. de água gelada. Após o preparo, as formulações foram levadas ao sonicador, por 30 segundos. Depois foram mantidas a 8°C, protegidas da luz e umidade, por pelo menos 24 horas antes da análise físico-química ou dos ensaios *in vivo*. O placebo (gel base sem incorporação de extratos) foi utilizado como controle.

Quadro 7 – Componentes e seus respectivos percentuais (p/p) utilizados para o preparo dos géis

Componentes	Placebo	Jg 1,0%	Jg 2,5%	Jg 5,0%	lpc 5,0%
HPMC	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilenoglicol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Polaxamer F- 127	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Álcool isopropílico	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Metilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Extrato liofilizado	-	0,10	0,250	0,50	0,50
Água purificada qsp	10	10	10	10	10

Fonte: Autoria própria.

4.4.2 Caracterização físico-química dos géis

4.4.2.1 Avaliação das características organolépticas

As formulações desenvolvidas foram avaliadas de forma subjetiva quanto ao aspecto, a cor e o odor após 24 h de sua preparação, durante 30 dias. As formulações foram mantidas em temperatura de $8 \pm 1^\circ\text{C}$ durante este período. As amostras foram classificadas como: normal sem alteração (N), levemente modificada (LM), modificada (M) e intensamente modificada (IM) (BRASIL, 2004).

4.4.2.2 Teste de centrifugação

O teste foi realizado em uma microcentrífuga (Eppendorf, 5415R, Hamburgo, Alemanha), utilizando 1 g de amostra em uma rotação de 800 g por 30 minutos, à temperatura ambiente. Após a centrifugação, observou-se a ocorrência ou não de alterações no aspecto visual da formulação e se haveria necessidade de reformulação (BRASIL, 2004).

4.4.2.3 Avaliação do pH

Foi preparada uma diluição de 10% (p/v) de cada formulação em água e utilizada para a determinação do pH em pHmetro (PHS-3E, Ionlab, Araucária, PR, Brasil), à temperatura ambiente, em triplicata (PIANA et al., 2013).

4.5 EXPERIMENTOS *IN VIVO*

4.5.1 Animais

Foram utilizados camundongos albinos *Swiss* de 25-30 g, com 6-8 semanas de idade, de ambos os sexos, fornecidos pelo biotério do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande Norte. Os animais

foram alojados em gaiolas de polipropileno padrão e mantidos sob temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) em ciclo claro/ escuro de 12 horas. Os camundongos foram alimentados com livre acesso a ração e água. No final dos experimentos, os animais foram eutanasiados por sobredosagem com tiopental de sódio (100 mg/kg) ou superdosagem de xilazina/cetamina (xilazina 2% 150 mg/kg + cetamina 10% 300 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.).

Todos os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (protocolos no. nº 004/2013 e nº 091.072/2017), e realizados de acordo com as recomendações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e os Princípios Orientadores Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Animais do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS).

4.5.2 Teste de irritação cutânea em camundongos

Os animais foram pesados e suas respectivas massas corpóreas anotadas. Os animais foram anestesiados com cetamina 90 mg/kg e xilazina e 10 mg/kg, por via intraperitoneal, e em seguida realizada a tricotomia da região dorsocostal do animal. A região tricotomizada foi lavada com solução de detergente neutro 1% e seca com papel toalha. Foi delimitada uma área de aproximadamente 3 cm^2 e nessa região aplicada um papel de filtro (2 cm^2) impregnado com 100 mg da amostra (géis incorporados com o extrato, gel placebo ou água destilada), prendendo-o com auxílio de uma fita hipoalergênica. A fita foi mantida em contato com a pele durante 4 h e após este período, retirado o papel filtro e realizada a lavagem novamente. A análise visual quanto a sinais de eritema, edema, pele seca ou qualquer alteração local ou sistêmica, incluindo alterações comportamentais, consumo de água e comida e peso corpóreo foram realizados em 1, 24, 48 e 72 h, e após este período o monitoramento foi realizado em dias alternados até o 14º dia (PETERS et al., 2015).

4.5.3 Avaliação da atividade anti-inflamatória de *J. gossypiifolia* (Jg)

4.5.3.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton

Inicialmente foi realizada a avaliação do extrato de Jg por via tópica aplicando-o diretamente nas orelhas dos animais sem estar incorporado à uma formulação. Diferentes quantidades de extrato liofilizado (0; 0,2; 0,5 e 1,0 mg/orelha) ou dexametasona (referência anti-inflamatória) (0,02 mg/orelha), dissolvidos em 20 µL de dimetilsulfóxido: água: acetona (4:30:66, v/v/v) foram aplicados 15 segundos após a indução do edema. Após este experimento, foi realizada a avaliação da atividade anti-inflamatória dos géis desenvolvidos a fim de avaliar se a incorporação do extrato na formulação afetaria sua atividade anti-inflamatória. Para isso, foi aplicado nas orelhas de camundongos, 15 segundos após a indução do edema, 20 mg de cada um dos géis de Jg desenvolvidos (placebo ou géis contendo 1,0; 2,5 ou 5,0% de extrato) ou dexametasona (1 mg/g). Todas as aplicações foram realizadas com um *swab*, através de movimentos padronizados de 25 fricções. A quantidade (20 mg) e as concentrações (1,0, 2,5 e 5,0% do extrato de Jg) dos géis foram escolhidas de modo a obter-se quantidades equivalentes de extrato (0,2, 0,5 e 1 mg/orelha) nos dois experimentos (extrato incorporado ou não na formulação) e assim permitir avaliar diretamente o efeito da formulação sobre a atividade anti-inflamatória do extrato.

O ensaio foi conduzido conforme o método descrito previamente na literatura com pequenas adaptações (SCHIANTARELLI et al. 1982). Grupos de 5 animais foram utilizados e em cada um deles foi aplicado 20 µL de uma solução fresca de óleo de cróton 2,5% (v/v), por via tópica, na superfície interna da orelha direita, enquanto que igual volume de veículo (acetona) foi aplicado na superfície interna da orelha esquerda como controle. Cerca de 15 segundos após a indução do edema, os animais foram tratados conforme descrito anteriormente. Seis horas após a indução da inflamação, os animais foram eutanasiados e biópsias de 6 mm de diâmetro de ambas as orelhas foram coletadas, pesadas em balança

analítica e submetidas à mensuração do edema de orelha que foi expresso em percentual de aumento da massa da orelha em relação à orelha controle. Em seguida, as amostras foram armazenadas a -80°C para posterior dosagem de parâmetros inflamatórios, como determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (BRADLEY et al., 1982; POSADAS et al., 2004) e dosagem de nitrito (GREEN et al., 1981).

4.5.3.2 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton

O ensaio foi conduzido conforme o método de 9 dias descrito previamente na literatura, com pequenas adaptações (STANLEY et al., 1991). No dia 1, em cada animal, foram aplicados 20 μL de uma solução fresca de óleo de cróton 2,5% (v/v), por via tópica, na superfície interna da orelha direita, enquanto que igual volume de veículo (acetona) foi aplicado na superfície interna da orelha esquerda como controle. O mesmo procedimento foi repetido em dias alternados (dias 3, 5, 7 e 9). Os animais foram tratados com 20 mg da formulação semissólida contendo o extrato de Jg (1% p/p) ou dexametasona (anti-inflamatório de referência) (1 mg/g) ou placebo (gel base sem princípio ativo), durante 5 dias, 2 vezes ao dia, a partir do 5^o dia do experimento até o último (dia 9). No dia 9, os animais foram eutanasiados e biópsias de 6 mm de diâmetro foram coletadas e submetidas à mensuração do edema de orelha. Em seguida, as amostras foram armazenadas a -80°C para determinação dos níveis de peroxidação lipídica (BUEGE; AUST, 1978), dosagem de glutatona reduzida (GSH) (BEUTLER et al., 1963) e análise histológica.

4.5.3.3 Inibição do edema de pata induzido por carragenina

A atividade antiedematogênica da formulação foi avaliada frente o edema da pata induzido por carragenina em camundongos seguindo método descrito por Posadas et al. (2004) com modificações. Grupos de 5 animais receberam injeção subplantar na pata direita posterior de 50 μL de carragenina λ (500 μg por pata).

Cerca de 1 (um) minuto após, os animais foram tratados com 20 mg da formulação semissólida contendo o extrato ou placebo (gel base sem princípio ativo), através de movimentos padronizados de 25 fricções. Um grupo de animais recebeu tratamento com um creme de dexametasona 1 mg/g (anti-inflamatório padrão de referência). O aumento da espessura da pata foi medido com um paquímetro digital antes e durante um período de quatro horas após a indução da inflamação. O tratamento tópico foi reaplicado duas horas após indução do edema. O edema foi expresso como o aumento percentual da espessura da pata calculado pela subtração do valor basal.

4.5.4 Avaliação da atividade anti-inflamatória de *Ipomoea pes-caprae* (lpc)

4.5.4.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton

A avaliação do extrato de lpc por via tópica foi realizada aplicando-o diretamente nas orelhas dos animais sem estar incorporado à uma formulação. O extrato liofilizado (1,0 mg/orelha) ou dexametasona (referência anti-inflamatória) (0,02 mg/orelha), dissolvidos em 20 µL de dimetilsulfóxido 5% (v/v) foram aplicados 15 segundos após a indução do edema. Após este experimento, foi realizada a avaliação da atividade anti-inflamatória do gel desenvolvido a fim de avaliar se a incorporação do extrato na formulação afetaria sua atividade anti-inflamatória. Para isso, foi aplicado nas orelhas de camundongos, 15 segundos após a indução do edema, 20 mg do gel de lpc (placebo ou gel contendo 5,0% de extrato) ou dexametasona (1 mg/g). Todas as aplicações foram realizadas com um *swab*, através de movimentos padronizados de 25 fricções. A quantidade (20 mg) e a concentração escolhida (5,0% do extrato de lpc) do gel foi escolhida de modo a obter-se quantidade equivalente de extrato (1 mg/orelha) nos dois experimentos (extrato incorporado ou não na formulação) e assim permitir avaliar diretamente o efeito da formulação sobre a atividade anti-inflamatória do extrato.

O ensaio foi conduzido conforme o método descrito anteriormente no tópico 4.5.3.1. O tratamento tópico foi realizado aplicando 20 mg da formulação

semissólida contendo o extrato de lpc a 5% ou dexametasona (anti-inflamatório de referência) (1 mg/g) ou placebo (gel base sem princípio ativo). As amostras das orelhas coletadas foram armazenadas a -80°C para posterior dosagem de parâmetros inflamatórios, como determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (BRADLEY et al., 1982; POSADAS et al., 2004).

4.5.4.2 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton

O ensaio foi conduzido conforme o método descrito no tópico 4.5.3.2. Os animais foram tratados com o gel contendo o extrato de lpc 5%. As amostras coletadas foram armazenadas a -80°C para determinação posterior dos níveis de peroxidação lipídica (BUEGE; AUST, 1978), dosagem de glutathiona reduzida (GSH) (BEUTLER et al., 1963) e análise histológica.

4.5.4.3 Inibição do edema de pata induzido por carragenina

A atividade antiedematogênica da formulação foi avaliada frente o edema da pata induzido por carragenina em camundongos seguindo método descrito anteriormente no tópico 4.5.3.3. O tratamento tópico foi realizado aplicando o gel contendo o extrato de lpc a 5%. O edema foi expresso como o aumento percentual da espessura da pata calculado pela subtração do valor basal.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como a média \pm erro médio padrão. Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) two way, seguido de teste de Bonferroni ou ANOVA one way, seguido de teste de Tukey. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos. As análises estatísticas foram realizadas através do software GraphPad Prism® (San Diego, CA, USA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

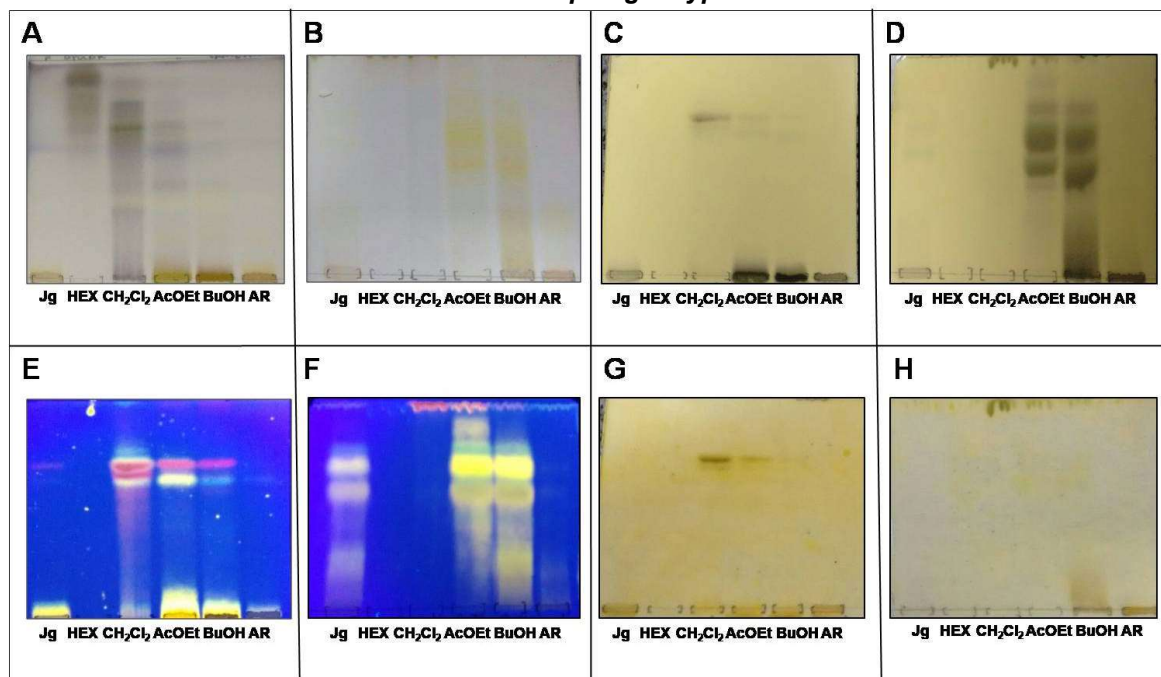
5.1 ANÁLISE FITOQUÍMICA

5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

A análise por CCD com diferentes reveladores foi realizada com a finalidade de identificar as principais classes de compostos presentes no extrato das folhas de *J. gossypifolia* e *I. pes-caprae*.

Duas fases móveis foram utilizadas na análise do extrato aquoso de *J. gossypifolia*, uma delas com característica mais apolar composta por tolueno: AcOEt: ácido fórmico (5: 5: 0,5, v/v/v) e a outra com característica mais polar composta por AcOEt: ácido fórmico: água (8:1:1, v/v/v). Após eluição das CCDs, cada uma foi analisada com um revelador diferente. O primeiro revelador usado foi a vanilina sulfúrica seguida de aquecimento, conhecido por ser um revelador universal que detecta principalmente a presença de terpenos, saponinas e compostos de óleos essenciais com colorações características de cada classe (WAGNER; BLADT; ZGAINSKY, 1984). A partir da visualização foi observado que o extrato e frações da espécie *J. gossypifolia* e o extrato de *I. pes-caprae* apresentou manchas de coloração violácea, sugerindo a presença de saponinas, manchas de coloração amarela sugerindo a presença de flavonoides e manchas vermelho-amarronzadas sugerindo presença de terpenos (Figura 3A, Figura 3B e Figura 4A).

Figura 3 – Análise por Cromatografia em Camada Delgada do extrato aquoso e frações das folhas de *Jatropha gossypifolia*



Fonte: Resultados experimentais.

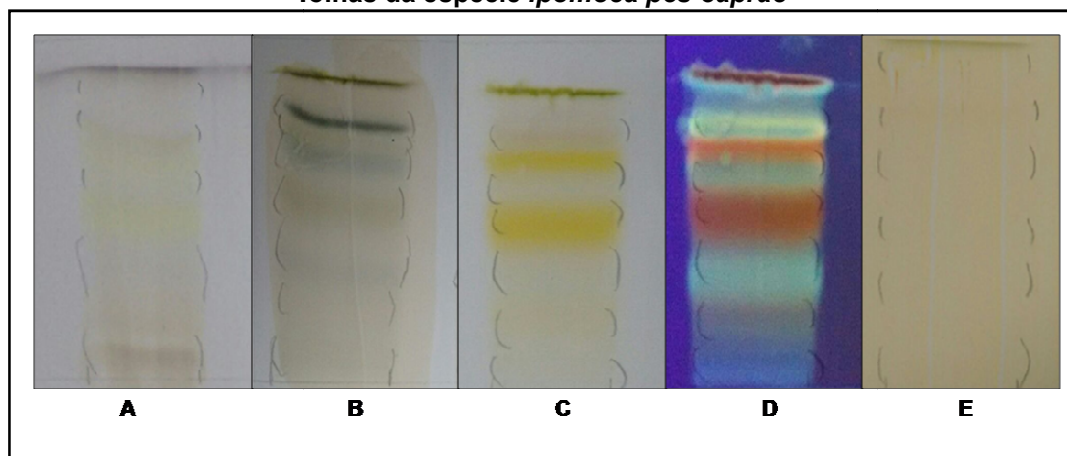
Amostras: extrato de *Jatropha gossypifolia* (Jg), fração hexano (HEX), fração diclorometano (CH_2Cl_2), fração acetato de etila (AcOEt), fração *n*-butanol (BuOH), fração aquosa residual (AR).

Deteção após revelação com vanilina sulfúrica+aquecimento (A e B), cloreto férrico (C e D), reagente natural A sob luz UV 365 nm (E e F) e reagente de Dragendorff (G e H).

Figuras A, C, E e G corresponde a fase móvel: tolueno: AcOEt: ácido fórmico (5: 5: 0,5, v/v/v).

Figuras B, D, F, H corresponde a fase móvel: AcOEt: ácido fórmico: água (8:1:1, v/v/v).

Figura 4 – Análise por Cromatografia em Camada Delgada do extrato hidroetanólico das folhas da espécie *Ipomoea pes-caprae*



Fonte: Resultados experimentais. Análise do extrato hidroetanólico das folhas de *Ipomoea pes-caprae*. Fase móvel: tolueno: AcOEt: ácido fórmico (5: 5: 0,5, v/v/v) e AcOEt: ácido fórmico: água (8:1:1, v/v/v). Deteção após revelação com vanilina sulfúrica+aquecimento (A), cloreto férrico (B), reagente natural A sob luz visível (C) reagente natural A sob luz UV 365 nm (D) e reagente de Dragendorff (E).

Prosseguindo com o processo de triagem, foi realizada revelação com cloreto férrico, que é utilizado na detecção de compostos fenólicos. Os compostos podem apresentar-se corados de marrom ou azul após a revelação (WAGNER; BLADT; ZGAINSKY, 1984). Foi possível visualizar a presença de manchas de coloração marrom, sugerindo a presença de compostos fenólicos (Figura 3C, Figura 3D e Figura 4B).

Posteriormente, foi utilizado o reagente natural A. Esse é um revelador específico para flavonoides. Após revelação com esse reagente e observação sob luz UV 365 nm, os flavonoides apresentam zonas fluorescentes de intensidade amarela, laranja ou verde (WAGNER; BLADT; ZGAINSKY, 1984). Pôde-se observar manchas características de flavonoides nas frações do extrato de *J. gossypiifolia*, tanto na fase móvel mais apolar quanto na fase móvel mais polar, sugerindo que o extrato dessa planta possui flavonoides heterosídeos (ligados a uma ou mais moléculas de açúcar) e agliconas. Os flavonoides da espécie *J. gossypiifolia* apresentaram coloração amarela, azul e verde fluorescente quando visualizados na câmara escura sob luz UV 365 nm após revelação com reagente Natural A (Figura 3E e Figura 3F). Foram observadas manchas amarelas características de flavonoides também no extrato de *I. pes-caprae* e quando observadas sob luz UV 365 nm apresentaram manchas com fluorescência alaranjada (Figura 4D).

Após ser reveladas com reagente de Dragendorff, específico para alcaloides, tanto no extrato e frações de *Jatropha gossypiifolia* quanto o extrato de *I. pes-caprae*, não foi possível visualizar a presença de manchas alaranjadas, características destes compostos após revelação (Figura 3G, Figura 3H e 4E).

Tendo em vista a presença de flavonoides, co-CCDs foram realizadas utilizando o extrato das folhas e padrões de alguns flavonoides foram utilizados para a caracterização desses compostos, e foi visto a presença de manchas características de flavonoides como luteolina, vitexina, isovitexina, orientina e isoorientina no extrato de *J. gossypiifolia* e a presença de manchas com características e *Rf* semelhante a isoquercetina, isoquercetrina, quercetina, canferol, rutina e vitexina no extrato de *I. pes-caprae*.

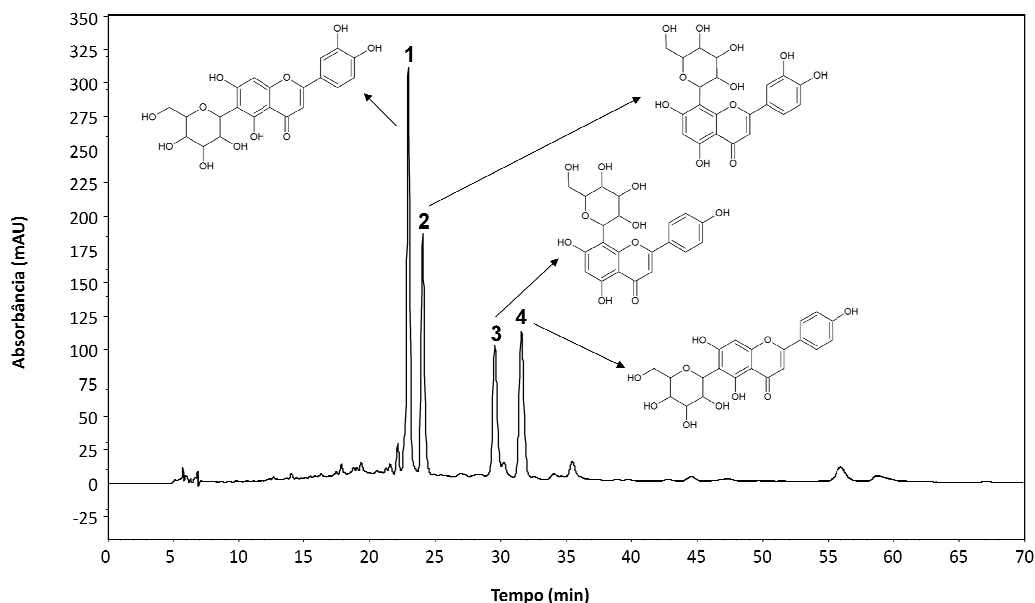
A presença de flavonoides nos extratos das folhas de *J. gossypiifolia* e de *I. pes-caprae* é muito interessante quando se avalia a atividade anti-inflamatória

de extratos vegetais, visto que vários estudos na literatura apresentam atividades relevantes em relação aos flavonoides, sendo bem conhecidos como agentes anti-inflamatórios e antioxidantes, dentre outras propriedades (PROCHÁZKOVÁ et al., 2011; RATHEE et al., 2009).

5.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Por CLAE-DAD, o extrato de *J. gossypifolia* revelou pelo menos quatro picos principais com espectros UV similares aos flavonoides C-glicosilados derivados de luteolina e apigenina (MABRY et al., 1970). A identidade desses picos foi confirmada por co-injeções de extrato com padrões flavonoides como: isoorientina (pico 1, Rt 22,98 min), orientina (pico 2, Rt 24,08 min), vitexina (pico 3, Rt 29,59 min) e isovitexina (pico 4, Rt 31,61 min) (Figura 3).

Figura 5 – Cromatograma por CLAE-DAD do extrato de *J. gossypifolia*



Fonte: Resultados experimentais. Cromatograma por CLAE-DAD. Detecção a 340 nm. Foram identificados quatro picos: isoorientina (pico 1, Rt 22,98 min), orientina (pico 2, Rt 24,08 min), vitexina (pico 3, Rt 29,59 min) e isovitexina (pico 4, Rt 31,61 min).

Considerando a área sob as curvas de seus picos, esses flavonoides podem ser apontados como principais compostos neste extrato, e estudos anteriores demonstraram a presença de flavonoides C-glicosilados nas folhas de

J. gossypiifolia (FÉLIX-SILVA et al., 2014b; PILON et al., 2013; SUBRAMANIAN et al., 1971), assim como em outras espécies do gênero *Jatropha* (FÉLIX-SILVA et al., 2018; GOMES et al., 2016; ZHANG et al., 2009).

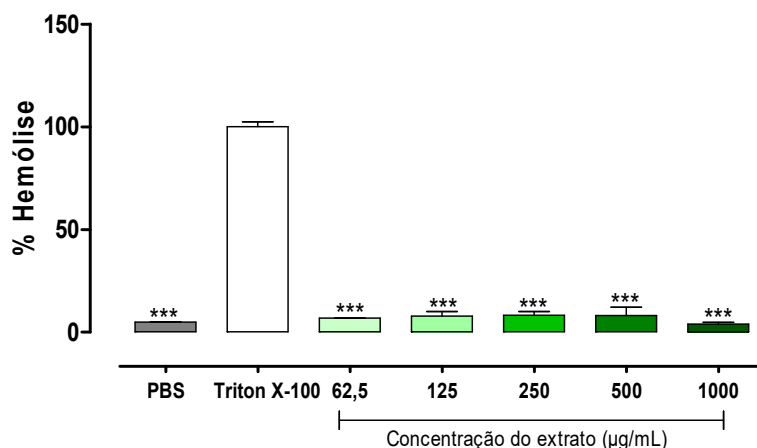
Em relação aos flavonoides de luteolina e apigenina, assim como seus derivados C-glicosilados, estudos prévios demonstraram várias propriedades biológicas interessantes, como atividades anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana (BAE, 2015; DAS et al., 2016; LV et al., 2016; ROSA et al., 2016; SUMALATHA et al., 2015).

5.2 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE *IN VITRO* DE *I. PES-CAPRAE*

A citotoxicidade *in vitro* foi avaliada através do ensaio de atividade hemolítica do extrato das folhas da *I. pes-caprae*, sabendo que extratos de plantas constituem-se de uma mistura complexa de substâncias que podem agir ou não de forma conjunta e apresentarem atividade tóxica para as células, tornando-se importante avaliar a toxicidade *in vitro* dos extratos da espécie vegetal *I. pes-caprae*.

Em relação aos ensaios de hemólise *in vitro* que foram realizados, não se observou atividade hemolítica do extrato de *I. pes-caprae* testado, visto que nenhuma das concentrações utilizadas (62,5–1000 µg/mL) causou dano à membrana dos eritrócitos (Figura 8), sugerindo sua baixa toxicidade. Este teste não confirma ausência de toxicidade do extrato, porém é um teste preliminar de segurança, sabendo disso, inicialmente a formulação utilizada nos testes *in vivo* foi avaliada em um teste de irritação cutânea em camundongos para então se prosseguir com os demais testes, como apresentado posteriormente.

Figura 6 – Avaliação da citotoxicidade *in vitro* do extrato das folhas de *I. pes-caprae*



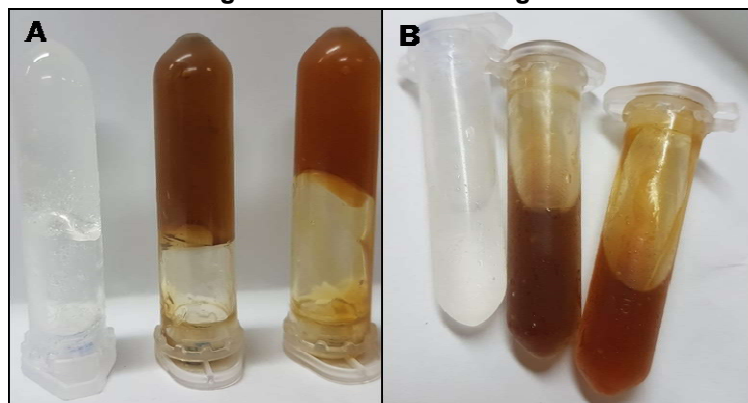
Fonte: Resultados experimentais. Valores expressos como média \pm desvio padrão com $n=3$. *** $p<0,001$ comparado ao controle positivo (Triton X-100) e as diferentes concentrações após teste de Tukey (ANOVA).

5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS

5.3.1 Avaliação de características organolépticas

As formulações desenvolvidas foram avaliadas macroscopicamente, após 24 horas da preparação, verificando características organolépticas adequadas e estáveis. O gel desenvolvido é considerado termossensível devido a sua capacidade de sofrer transição solução-gel com o aumento de temperatura, devido à presença do polaxamer F-127 em sua composição. A mudança na coloração do gel de transparente, no caso do placebo, para uma coloração acastanhada no gel de Jg e alaranjado no gel de Ipc, foi decorrente da incorporação do extrato, assim como o odor característico de cada um deles. Os géis apresentaram-se homogêneos e translúcidos (Tabela 1). A Figura 7 apresenta amostras do gel base (placebo) e o gel de Jg 1,0% e Ipc 5,0%.

Figura 7 – Amostras dos géis



Fonte: Resultados experimentais. Géis a 25°C (A) e géis a 8°C (B) após 24 horas de preparo. Nas figuras, à esquerda apresenta-se o placebo (gel base), no centro o gel de Jg 1,0% e à direita o gel de Jg 5,0%.

Tabela 1 – Características organolépticas dos géis desenvolvidos.

	Cor	Odor	Aspecto
Placebo	Transparente	Leve	Homogêneo, transparente
Jg 1,0%	Acastanhado	Forte e característico do extrato	Homogêneo, translúcido
Jg 2,5%	Acastanhado	Forte e característico do extrato	Homogêneo, translúcido
Jg 5,0%	Acastanhado	Forte e característico do extrato	Homogêneo, translúcido
lpc 5,0%	Alaranjado	Leve e característico do extrato	Homogêneo, translúcido

Fonte: Resultados experimentais. Placebo (gel base sem extrato), Jg 1,0%, 2,5% e 5,0% (géis incorporado com as folhas de *Jatropha gossypifolia*) e lpc 5% (gel incorporado com extrato das folhas de *Ipomoea pes-caprae*).

Os géis placebo, Jg (1,0%, 2,5% e 5,0%) e lpc 5,0% mantiveram-se, durante os 30 dias de observação, sem nenhum sinal de instabilidade (Tabela 2), não apresentando sinérese (separação do gel em duas fases: sólida e líquido), alteração da cor, odor, aparência ou homogeneidade, sendo dessa maneira, consideradas adequadas para prosseguir nos experimentos seguintes.

O teste de centrifugação promove estresse na amostra, simulando aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade e permite a observação de possíveis sinais de instabilidade como decomposição, precipitação do extrato ou qualquer outra alteração e/ou separação dos componentes das formulações semissólidas. Neste ensaio, a ocorrência de instabilidade indica a necessidade de reformulação, no entanto, não foram vistas modificações,

mostrando assim que as formulações desenvolvidas foram estáveis e aprovadas para os testes seguintes.

Tabela 2 – Acompanhamento e avaliação dos géis durante 30 dias após a preparação

Dias	Cor			Odor			Aspecto		
	Placebo	Jg (1,0%, 2,5% e 5,0%)	Ipc 5,0%	Placebo	Jg (1,0%, 2,5% e 5,0%)	Ipc 5,0%	Placebo	Jg (1,0%, 2,5% e 5,0%)	Ipc 5,0%
1 (24 hs)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N	N	N
30	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Fonte: Resultados experimentais. Placebo (gel base sem extrato), Jg 1,0%, 2,5% e 5,0% (géis incorporado com as folhas de *Jatropha gossypifolia*) e Ipc 5,0% (gel incorporado com extrato das folhas de *Ipomoea pes-caprae*); N (sem alteração, normal).

5.3.2 Avaliação do pH

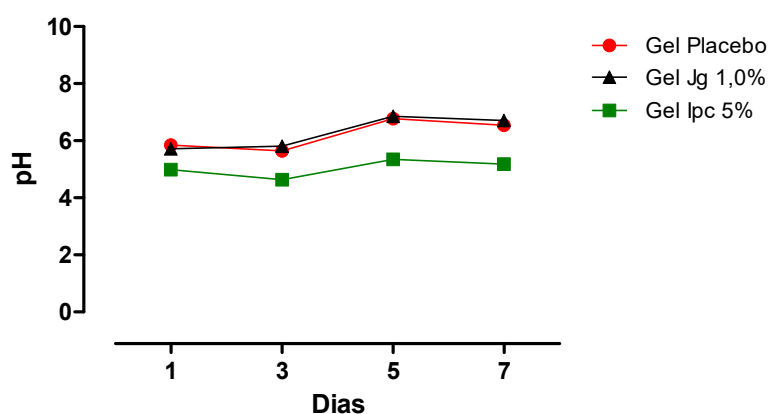
Na avaliação do pH todas as formulações, tanto os géis de Jg quanto os géis de Ipc apresentaram pH entre 4,8 – 6,0, (Tabela 3) (Figura 8), compatíveis ao pH cutâneo (4,6 a 5,8) (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002) permanecendo estáveis durante os 7 dias de análise, sendo este um dado muito importante, pois formulações com pH incompatível com o pH cutâneo podem levar ao desenvolvimento de irritação cutânea após uso tópico. Estes dados corroboram com resultados posteriores obtidos nos ensaios *in vivo* de irritação cutânea, onde as formulações desenvolvidas mostraram a ausência de irritação cutânea.

Tabela 3 – Avaliação do pH dos géis de *Jatropha gossypifolia* após 24 horas do preparo

	pH
Placebo	5,54 ± 0,02
Jg 1,0%	5,25 ± 0,01
Jg 2,5%	5,57 ± 0,01
Jg 5,0%	6,04 ± 0,03

Fonte: Resultados experimentais. Placebo (gel base sem extrato), Jg 1,0%, 2,5% e 5,0% (géis incorporado com as folhas de *Jatropha gossypifolia*).

Figura 8 – Avaliação dos valores de pH dos géis de *J. gossypifolia* e *I. pes-caprae* durante 7 dias



Fonte: Resultados experimentais. Análise do pH das formulações durante 7 dias após a preparação. Valores expressos como média ± erro médio padrão das leituras realizadas em triplicata.

O pH avaliado em dias estabelecidos e em temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$ (a medida foi realizada utilizando a diluição de 10% (p/v) de cada formulação em água), não foram observadas variações significativas durante o tempo de análise, sendo um indicativo que não houve degradação ou formação de compostos ácidos ou básicos. Estes dados são bastante relevantes, pois variações nos valores de pH são indicativos de instabilidade, podendo estar sendo ocasionada por processo de hidrólise, decomposição, impurezas, contaminação microbiana ou até mesmo por erros no processo de preparo e armazenamento.

5.4 EXPERIMENTOS *IN VIVO*

5.4.1 Avaliação da irritação cutânea em camundongos

Ao avaliar o potencial irritante dos géis após aplicação tópica em camundongos, durante os 14 dias de observação, não foi observado nenhuma alteração na pele, peso ou comportamento dos animais, resultados estes que corroboram com os valores de pH apresentados nas formulações, os quais foram compatíveis com o pH cutâneo, sendo considerados aprovados para serem utilizados nos experimentos posteriores.

5.4.2 Avaliação da atividade anti-inflamatória aguda

5.4.2.1 Inibição do edema de orelha induzido pela aplicação única de óleo de cróton

Ao avaliar o modelo de aplicação tópica do óleo de cróton foi possível observar uma resposta inflamatória e hiperproliferativa bastante intensa, assemelhando-se com algumas doenças cutâneas. Este modelo é bastante utilizado por fornecer resultados reprodutíveis, sendo relativamente barato e rápido (GÁBOR, 2003). A ação do óleo de cróton é dada pela presença do 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) em sua composição, um éster de forbol, o qual é um potente agente flogístico e promotor de tumor. Através desse modelo de inflamação cutânea aguda é possível identificar inibidores da biossíntese das prostaglandinas e leucotrienos, sendo, portanto amplamente utilizado na triagem de compostos que pertencem à classe dos inibidores da ciclooxigenase e/ou lipoxigenases (GÁBOR, 2000).

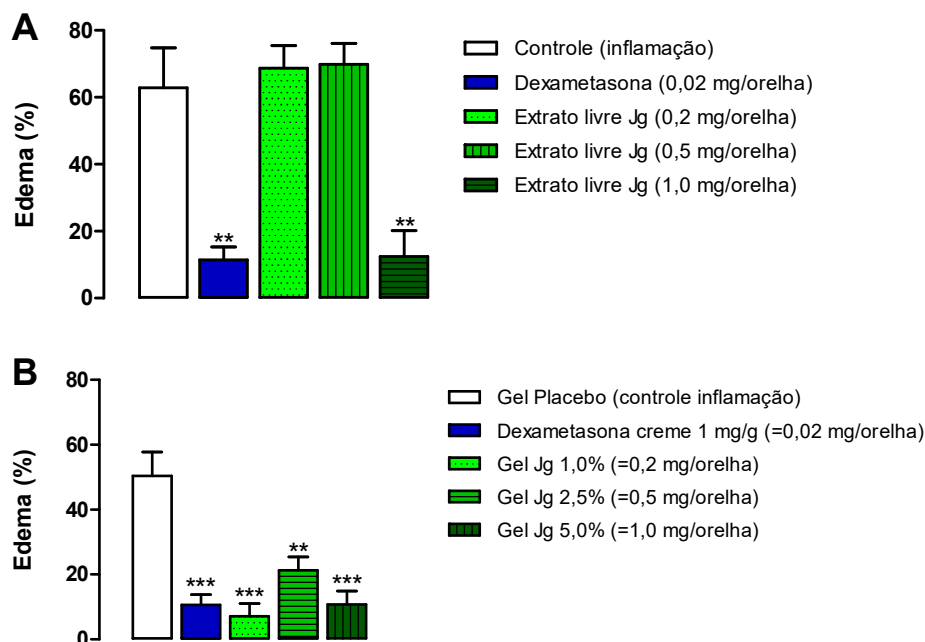
Primeiramente, a atividade anti-inflamatória tópica do extrato de *J. gossypifolia* dissolvido em 20 µL de dimetilsulfóxido: água: acetona (4:30:66, v/v/v) foi avaliada e apenas a concentração mais elevada do extrato testado (1,0

mg/orelha) mostrou atividade anti-inflamatória significativa, sendo semelhante a porcentagem de inibição da dexametasona (padrão anti-inflamatório) (Figura 9-A).

O ensaio de inibição do edema pelo tratamento tópico com os géis de Jg mostrou atividade anti-inflamatória significativa nas três concentrações testadas (1,0, 2,5 e 5,0%), apresentando $p < 0,001$, $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente, onde todos os géis de extrato apresentaram potencial inibitório semelhante à dexametasona (Figura 9-B). Vale ressaltar que a aplicação tópica de óleo de cróton provocou um aumento significativo no peso das orelhas tratado com o placebo (base gel sem fármacos), mostrando assim que este não interfere na ação inflamatória provocada pelo óleo de cróton.

Como pode ser observado, a incorporação do extrato na formulação levou à melhora da atividade anti-inflamatória do extrato de Jg, sendo significativamente melhor quando quantidades equivalentes de extrato foram aplicadas diretamente nas orelhas dos animais. Enquanto o extrato foi ativo somente na maior dose (1,0 mg/orelha), após a incorporação na formulação tópica, até mesmo a concentração mais baixa (0,2 mg/orelha = gel Jg 1,0%) apresentou atividade significativa ($p < 0,001$ quando comparado ao controle com placebo). Estes resultados sugerem a viabilidade do gel desenvolvido para aumentar a eficácia dos extratos vegetais, provavelmente devido à presença de substâncias promotoras de absorção na composição do gel, que causam um aumento na permeabilidade de constituintes ativos através da pele inflamada, conseqüentemente, contribuindo para uma melhor biodisponibilidade e ação farmacológica do fitoterápico.

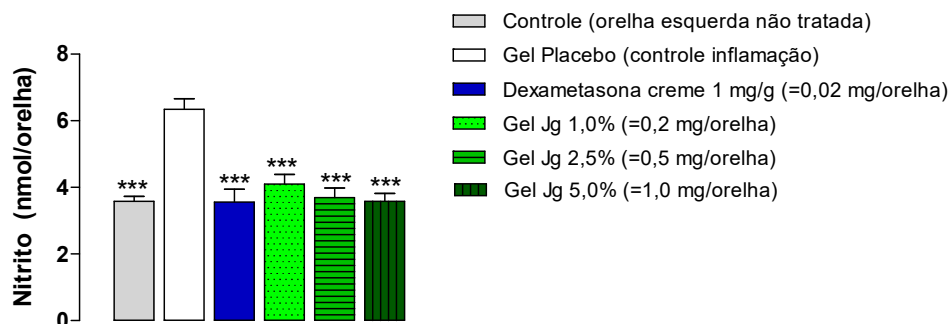
Figura 9 – Efeito anti-inflamatório tópico do extrato de *Jatropha gossypifolia* (livre ou incorporado nos géis desenvolvidos) no edema agudo induzido pela aplicação única de óleo de cróton



Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. O edema foi expresso como a diferença percentual entre massa da orelha direita inflamada e a orelha esquerda não inflamada de cada animal. (A) ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com veículo do extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. (B) ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

Os níveis de óxido nítrico (NO) das orelhas de camundongos foram quantificados indiretamente pela reação de Griess, que quantifica o nitrito, produto da reação do NO com oxigênio (GREEN et al., 1982). Como pode ser observado na Figura 10, houve um aumento nos níveis de nitrito nas orelhas inflamadas dos camundongos (controle inflamado, tratado apenas com gel placebo) em comparação com o controle não-inflamado (controle da orelha esquerda não tratada) ($p < 0,001$), mostrando o envolvimento da liberação de NO na inflamação aguda induzida pelo óleo de cróton.

Figura 10 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo diferentes quantidades de extrato de *Jatropha gossypifolia* sobre os níveis de nitrito

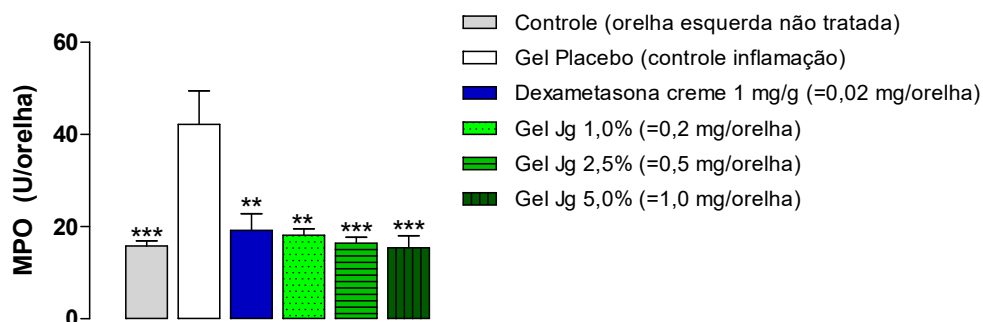


Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, base gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média (n = 5/grupo).

As três formulações contendo diferentes quantidades do extrato de *J. gossypifolia*, assim como a dexametasona, reduziram significativamente ($p < 0,001$, em relação ao controle com placebo) a concentração de nitrito nas orelhas dos camundongos. Assim, esses resultados sugerem que a atividade anti-inflamatória aguda dos géis de Jg testados pode estar relacionada, pelo menos em parte, à sua capacidade de interferir nas vias envolvidas na síntese do ON.

A quantificação da enzima mieloperoxidase (MPO) foi realizada como um marcador indireto quantitativo do influxo de células inflamatórias para o tecido de camundongos tratados com óleo de cróton (BRADLEY et al. 1982), com o objetivo de avaliar se esse efeito pode ser devido à inibição da migração de neutrófilos para o local da inflamação. Foi observado que as três formulações contendo diferentes quantidades do extrato de Jg, assim como a dexametasona, reduziram significativamente os níveis de MPO nas orelhas de camundongos (Figura 11).

Figura 11 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo diferentes quantidades de extrato de *Jatropha gossypifolia* sobre os níveis de mieloperoxidase (MPO)

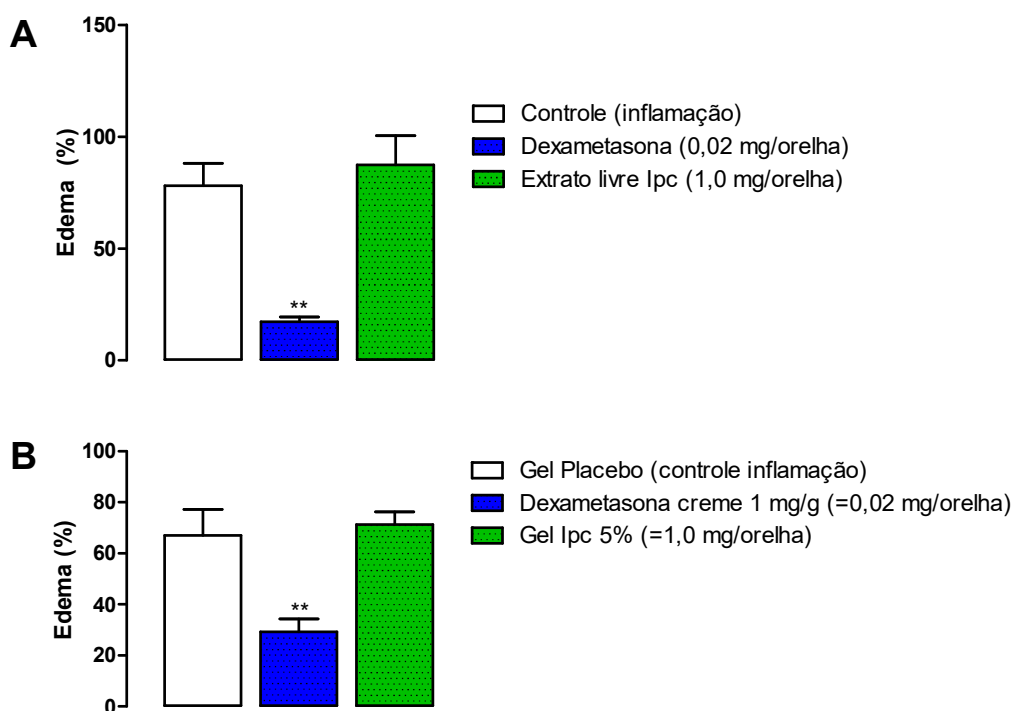


Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. *** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo de controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média (n = 5/grupo).

Assim, estes resultados sugerem que a atividade anti-inflamatória aguda dos géis testados pode estar relacionada com sua capacidade de interferir na migração celular para o local da inflamação. O fato de o gel de Jg inibir a migração de neutrófilos é interessante, uma vez que o aumento do número de neutrófilos na pele tem grande relação com algumas doenças inflamatórias cutâneas, como algumas dermatites e psoríase, mostrando assim a potencial aplicação desse gel nessas doenças (RUIZ et al., 2012).

Em relação ao tratamento tópico com o extrato de lpc dissolvido em dimetilsulfóxido não foi observada atividade anti-inflamatória significativa. Após incorporação de quantidade equivalente de extrato lpc na formulação também não foi apresentada inibição. Apesar de estudos anteriores demonstrarem a ação inibitória de compostos isolados do extrato de *I. pes-caprae* na síntese de prostaglandinas *in vitro* (PONGPRAYOON et al., 1991), o tratamento com o extrato de lpc (1,0 mg/orelha) ou gel lpc 5% (=1,0mg/orelha) não foi eficaz nesse modelo de inflamação (Figura 12), concordando com os observados na literatura, onde um creme a base de Hostacerin® contendo extrato de lpc não foi capaz de inibir o edema induzido por óleo de cróton, mesmo quando aplicados em diferentes protocolos de tratamento (BARTH, 2014), levando a pensar que os compostos isolados testados podem sofrer algum tipo de interferência quando estão na mistura complexa do extrato bruto, ou até mesmo sofrerem ação do metabolismo *in vivo*, não apresentando a mesma atividade observada *in vitro*.

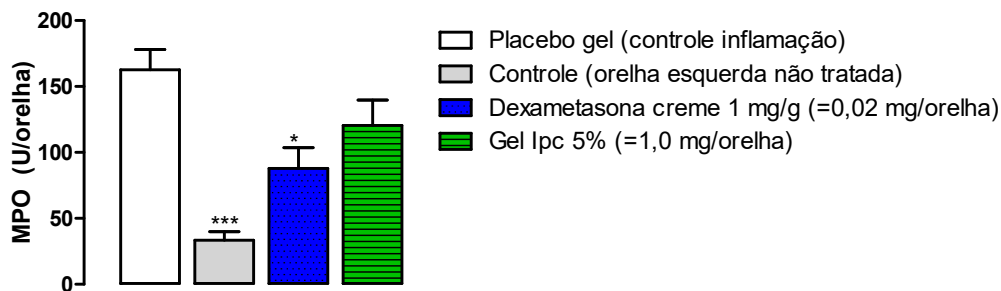
Figura 12 – Efeito anti-inflamatório tópico do extrato de *Ipomoea pes-caprae* (livre ou incorporado nos géis desenvolvidos) no edema agudo induzido pela aplicação única de óleo de cróton



Fonte: Resultados experimentais. Ipc: *Ipomoea pes-caprae*. O edema foi expresso como a diferença percentual entre massa da orelha direita inflamada e a orelha esquerda não inflamada de cada animal. (A) ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com veículo do extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. (B) ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

No modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton além de não apresentar inibição do edema, o tratamento com o gel de Ipc também não levou a diminuição dos níveis da enzima mieloperoxidase (Figura 13). Este resultado pode está corroborando com o resultado do edema observado anteriormente, a ausência de inibição frente à migração leucocitária pode indicar a falta de atividade do extrato sobre esta via.

Figura 13 – Efeito da aplicação tópica do gel contendo extrato de *Ipomoea pes-caprae* sobre os níveis de mieloperoxidase (MPO)



Fonte: Resultados experimentais. lpc: *Ipomoea pes-caprae*. *** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo de controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média (n = 5/grupo).

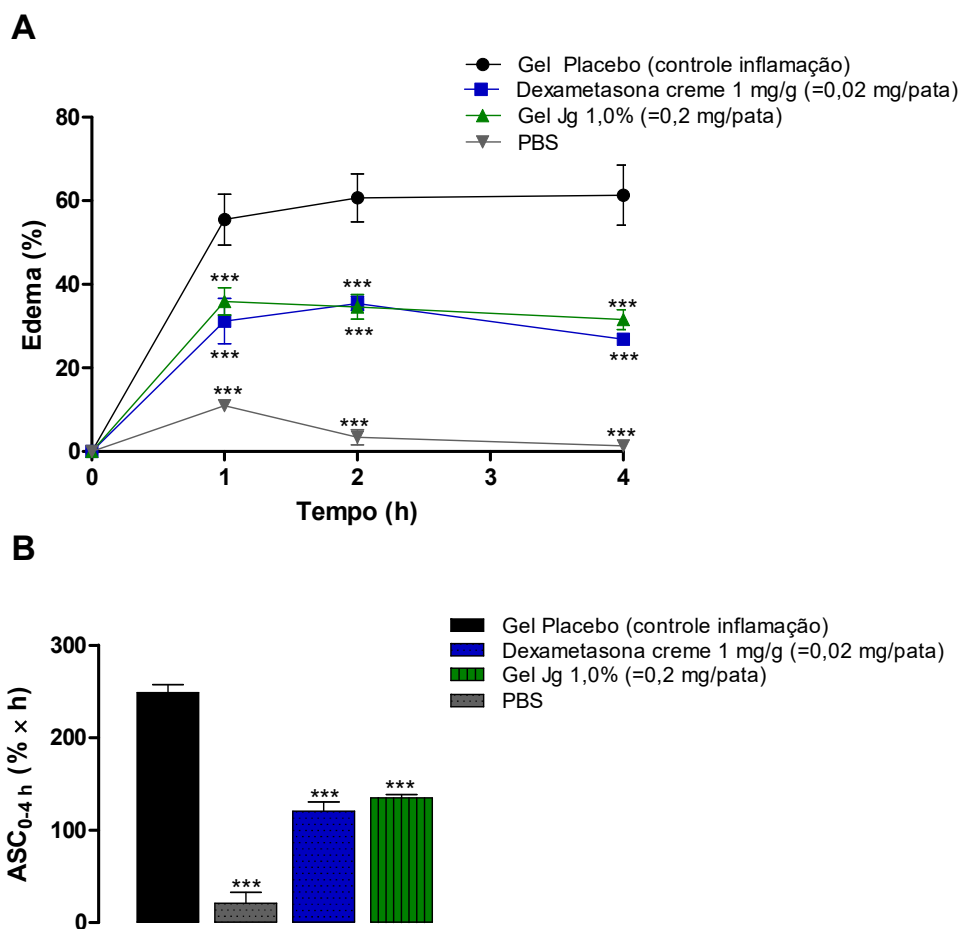
5.4.2.2 Inibição do edema de pata induzido por carragenina

A avaliação da atividade anti-inflamatória dos géis de Jg 1% e lpc 5% foi realizada no modelo de edema de pata induzido por carragenina, o qual já é bem estabelecido na literatura as vias envolvidas no desenvolvimento do edema. Na primeira hora ocorre a participação de mediadores inflamatórios pré-formados como histamina, serotonina e bradicinina, e nas horas seguintes a ação se dá principalmente por prostaglandinas liberadas pela ação conjunta da COX-2 e do NO (DI ROSA et al., 1971; SIEBERT et al., 1994; SALVEMINI et al., 1996), sendo este modelo muito utilizado por proporcionar uma avaliação da resposta anti-inflamatória ao longo do tempo.

A partir da avaliação do edema, nota-se que tratamento com o placebo levou a um aumento significativo do edema nas patas, demonstrando que houve a instalação de um processo inflamatório.

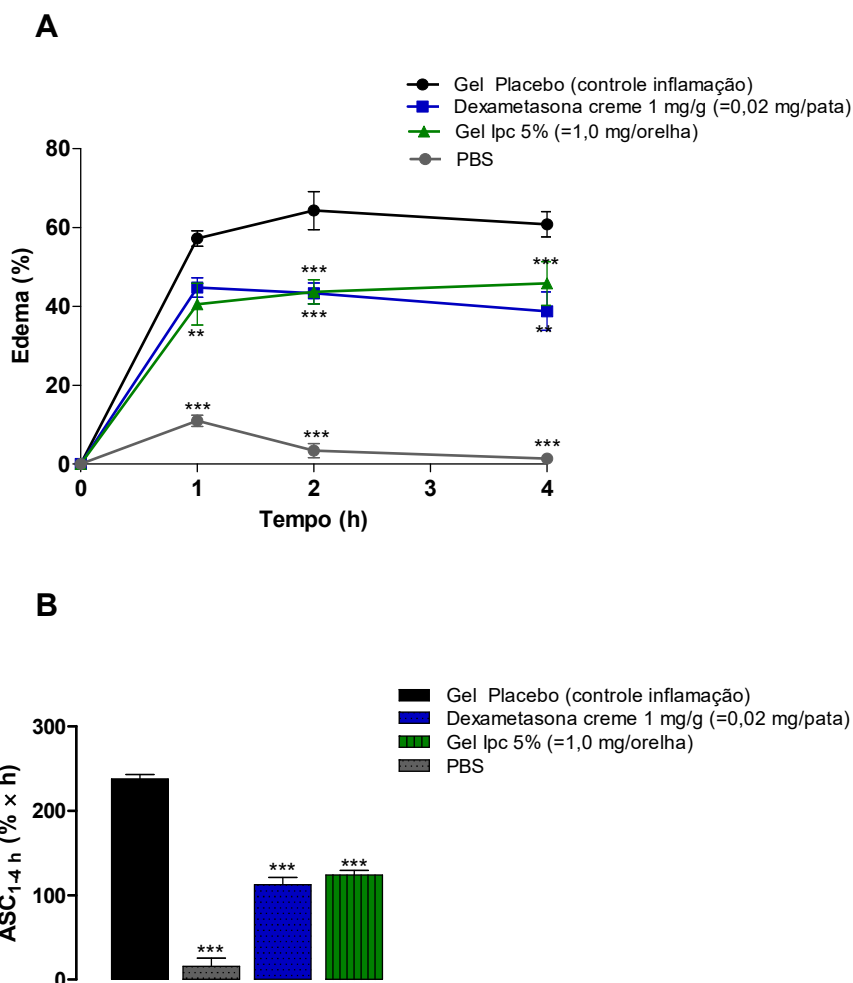
Como se pode notar na Figura 14 e Figura 15, tanto o tratamento com o fármaco padrão (dexametasona), quanto com o gel Jg 1,0% e lpc 5,0%, foram capazes de inibir o edema significativamente durante todo o tempo de observação. A partir desses resultados pode sugerir que a ação dos géis possa esta relacionada à inibição de mediadores inflamatórios como histamina, serotonina, bradicinina e prostaglandinas, no entanto, ainda é necessário a avaliação de outros parâmetros para confirmação dos resultados observados.

Figura 14 – Efeito anti-inflamatório tópico dos géis de *Jatropha gossypifolia* 1,0% no edema de pata induzido por carragenina



Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. A: Curva de evolução do edema durante 4 horas de experimento. B: Área sob a curva (ASC) (0- 4 h). Valores expressos como média \pm erro médio padrão com $n = 5$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparados ao grupo controle (tratamento com placebo, isto é, gel base sem incorporação do extrato) após teste de Bonferroni (two-way ANOVA, em A) ou teste de Tukey (one-way ANOVA, em B). Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

Figura 15 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel de *Ipomoea pes-caprae* 5% no edema de pata induzido por carragenina



Fonte: Resultados experimentais. Ipc: *Ipomoea pes-caprae*. A: Curva de evolução do edema durante 4 horas de experimento. B: Área sob a curva (ASC) (0- 4 h). Valores expressos como média \pm erro médio padrão com $n = 5$. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparados ao grupo controle (tratamento com placebo, isto é, gel base sem incorporação do extrato) após teste de Bonferroni (two-way ANOVA, em A) ou teste de Tukey (one-way ANOVA, em B). Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

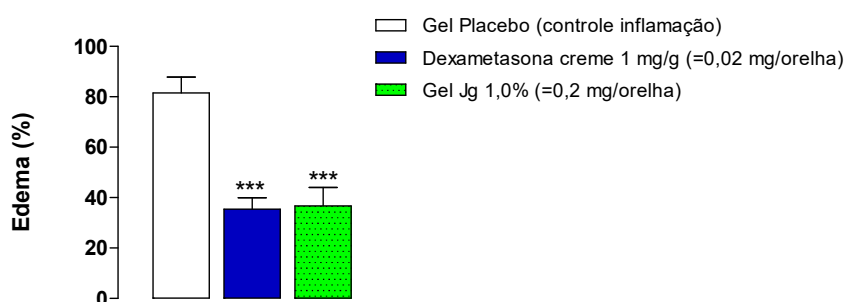
5.4.3 Avaliação da atividade anti-inflamatória crônica

5.4.3.1 Inibição do edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton

A aplicação múltipla do óleo de cróton induz uma reação inflamatória persistente caracterizada por aumento da massa da orelha, intensa infiltração leucocitária e hiperplasia epidermal (aumento na espessura da epiderme), sendo este modelo muito utilizado na simulação de um processo inflamatório crônico (STANLEY et al., 1991).

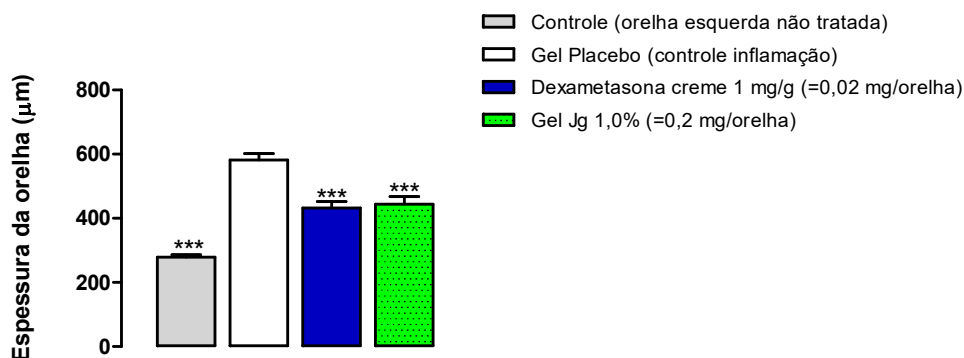
Devido o resultado obtido dos três géis de Jg na inflamação aguda ter sido semelhante, apenas o gel a 1,0% foi escolhido para se avaliar seu potencial anti-inflamatório crônico. Como pode ser visto nas Figuras 16 e 17, a aplicação do gel Jg 1,0% mostrou atividade anti-inflamatória significativa, reduzindo a massa e a espessura da orelha, em relação ao controle placebo ($p < 0,001$ quando comparado ao controle placebo), apresentando resultados semelhantes aos da dexametasona.

Figura 16 – Efeito anti-inflamatório tópico de gel contendo extrato de *Jatropha gossypifolia* 1,0% em edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (% de edema)



Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. O edema foi expresso como a diferença percentual entre a massa da orelha direita inflamada e a orelha esquerda não inflamada de cada animal. *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

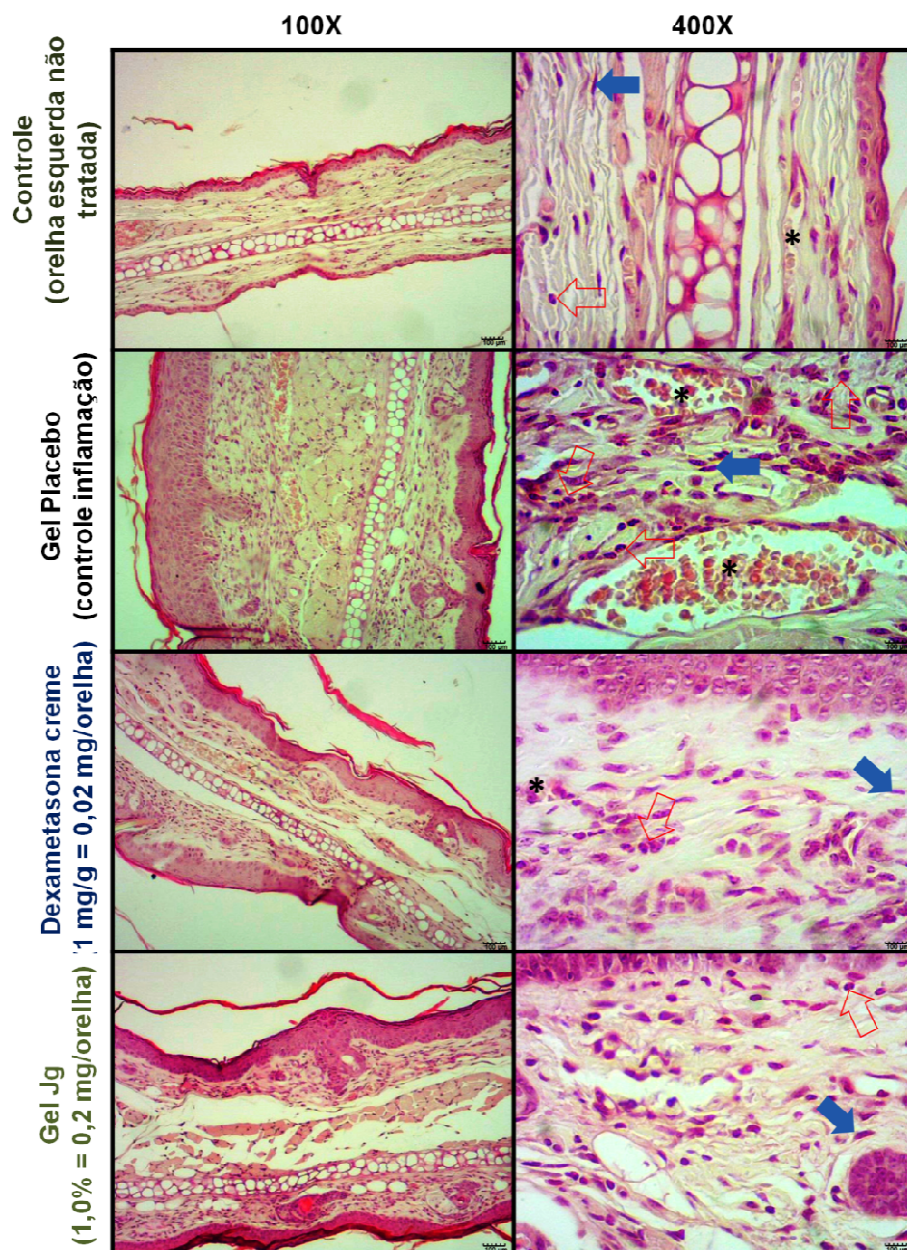
Figura 17 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de *Jatropha gossypifolia* 1,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (espessura da orelha)



Fonte: Resultados experimentais. Jg: *Jatropha gossypifolia*. A espessura do edema foi expressa como a distância entre a face interna e a externa das orelhas, medida pela análise de cada biópsia da orelha em aumento de 40x usando o software ImageJ. *** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo de controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média (n = 5/grupo).

Esses resultados foram confirmados pela análise histopatológica (Figura 18), onde o gel Jg 1,0% foi similar à dexametasona, reduzindo consideravelmente o edema e a infiltração de leucócitos, em relação ao grupo placebo.

Figura 18 – Fotomicrografias representativas (microscopia óptica, aumento de 100 e 400x, coloração de hematoxilina-eosina) de cortes transversais de biópsias das orelhas

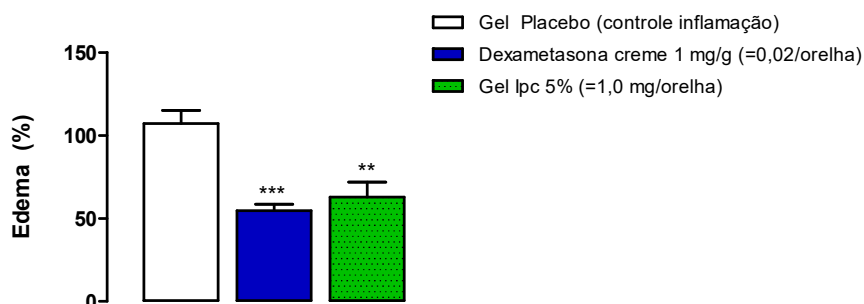


Fonte: Resultados experimentais. Setas sombreadas (em azul) indicam a presença de fibroblastos. Setas não sombreadas (em vermelho) indicam a presença de células inflamatórias infiltradas. Asteriscos indicam vasos sanguíneos.

A aplicação do tratamento tópico com o gel contendo o extrato de Ipc 5% após nove dias do início do ensaio e em um processo inflamatório já estabelecido demonstrou resultados promissores, levando a redução significativa da massa e

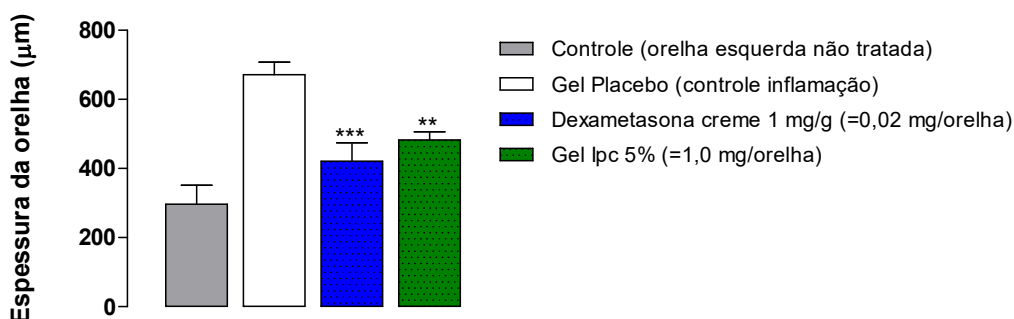
espessura das orelhas, comparado ao grupo placebo ($p < 0,01$ quando comparado ao grupo placebo) (Figura 19 e Figura 20).

Figura 19 – Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de *Ipomoea pes-caprae* 5,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (% de edema)



Fonte: Resultados experimentais. lpc: *Ipomoea pes-caprae*. O edema foi expresso como a diferença percentual entre a massa da orelha direita inflamada e a orelha esquerda não inflamada de cada animal. *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por ANOVA one-way seguido pelo teste de Tukey. . Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

Figura 20– Efeito anti-inflamatório tópico do gel contendo extrato de *Ipomoea pes-caprae* 5,0% no edema crônico induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (espessura da orelha)



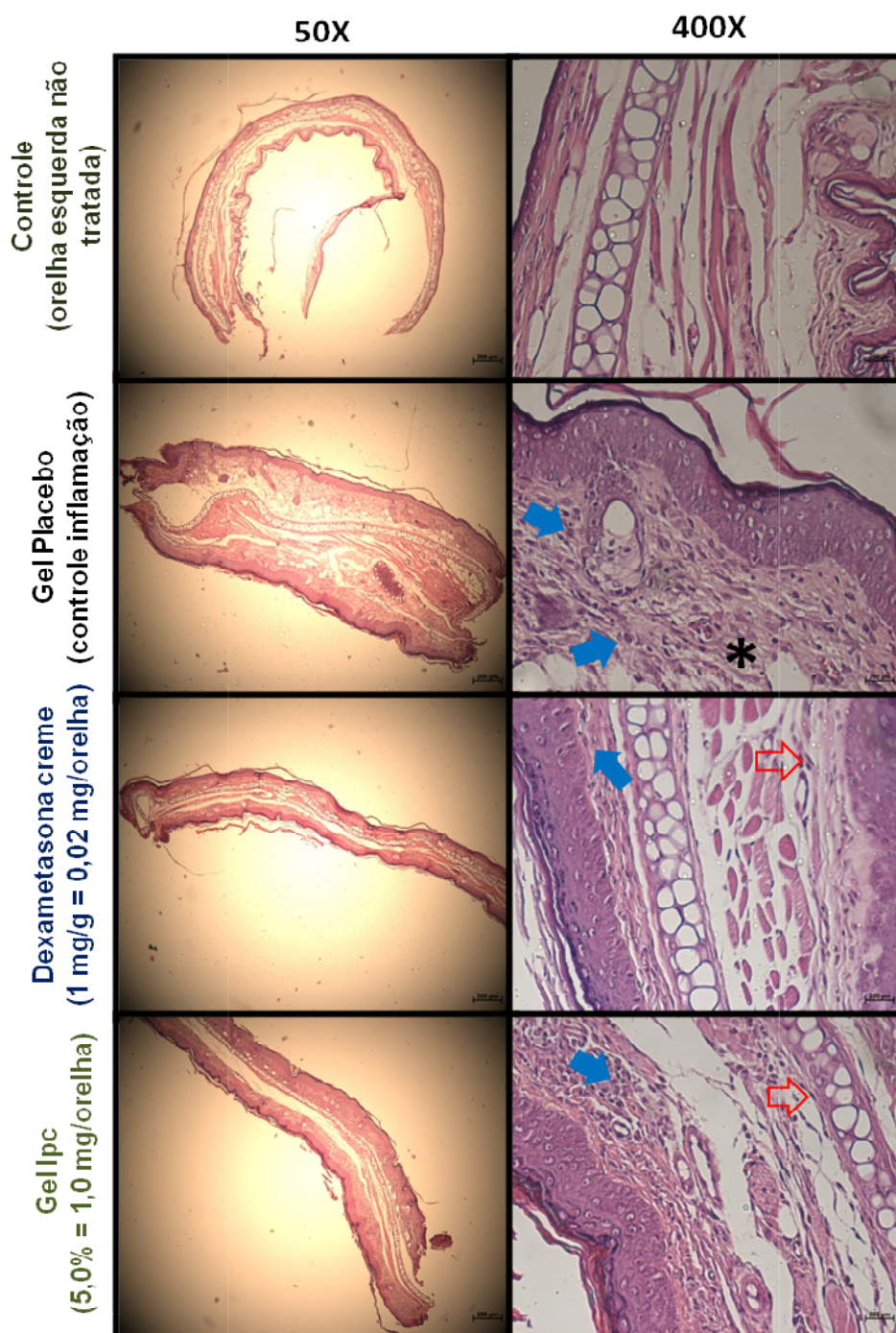
Fonte: Resultados experimentais. lpc: *Ipomoea pes-caprae*. A espessura do edema foi expressa como a distância entre a face interna e a externa das orelhas, medida pela análise de cada biópsia da orelha em aumento de 40x usando o software ImageJ. *** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo de controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média \pm erro padrão da média ($n = 5$ /grupo).

Como foi visto, a inibição no modelo de edema de orelha induzido por aplicação única de óleo de cróton (processo inflamatório agudo) pelo gel lpc 5% não foi eficaz, no entanto no modelo de edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton os resultados apresentados pelo gel foram promissores. Sabendo que no processo inflamatório crônico ocorre a participação

de diferentes células, principalmente de leucócitos mononucleares como monócitos, macrófagos e linfócitos T (CD4+ e CD8+) (STANLEY et al., 1991), sugere-se através desses dados que sua ação pode estar relacionada, pelo menos em parte, à atuação do extrato frente a estes tipos celulares.

Estes resultados foram confirmados através da análise histopatológica, onde o tratamento com o gel Ipc 5% levou a redução da espessura das orelhas e diminuição do processo inflamatório, quando comparado ao grupo placebo (Figura 21).

Figura 21 – Fotomicrografias representativas (microscopia óptica, aumento de 5 e 40x, coloração de hematoxilina-eosina) de cortes transversais de biópsias das orelhas



Fonte: Resultados experimentais. Setas sombreadas (em azul) indicam a presença de fibroblastos. Setas não sombreadas (em vermelho) indicam a presença de células inflamatórias infiltradas. Asteriscos indicam vasos sanguíneos.

Espécies reativas estão fortemente envolvidas em vários processos patológicos e fisiológicos, incluindo câncer, morte celular, inflamação e dor (CARVALHO et al., 2013). O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio

causado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) ou de uma redução nas defesas antioxidantes do corpo. O acúmulo de ERO pode causar dano oxidativo ao atacar biomoléculas, como proteínas, lipídios, lipoproteínas e DNA (ALBANO et al., 2013).

Várias evidências apontam que a produção intracelular de ERO desempenha papel fundamental na modulação da liberação de mediadores da inflamação, além de atuar na expressão de moléculas de adesão no endotélio e células inflamatórias, afetando o recrutamento celular para os locais de inflamação (CARVALHO et al. , 2013; NIU et al., 1994). A aplicação múltipla de óleo de cróton, além da resposta inflamatória crônica, também causou um desequilíbrio nos dois parâmetros de estresse oxidativo avaliados, mostrando assim a participação do estresse oxidativo neste modelo de inflamação (Tabelas 4 e 5).

Os lípidos da membrana estão sujeitos a ataques de espécies reativas, como radicais hidroxila, nos ácidos graxos poliinsaturados das membranas, causando a peroxidação lipídica. Nas amostras obtidas do tratamento com o gel de Jg 1% e com o gel de lpc 5% na avaliação anti-inflamatória crônica foi realizada a quantificação da peroxidação lipídica *in vivo* através do método de quantificação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico tecidual (SRATs).

Espécies reativas são agentes citotóxicos, induzindo além da peroxidação lipídica, dano oxidativo a proteínas e ácidos nucleicos, que por sua vez causam disfunção celular, dano e eventualmente morte, dessa forma foi avaliado também o dano oxidativo às proteínas através da formação do grupo sulfidril (SH), usando o método 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB), que é uma medida indireta da depleção de glutathiona reduzida (GSH) (MÜLLER et al., 2016; BUEGE; AUST, 1978; CARVALHO et al., 2013). Assim, o consumo de GSH é um importante marcador de estresse oxidativo (EL-BAHR, 2015; OWEN; BUTTERFIELD, 2010).

Os resultados obtidos a partir dessas análises mostraram que os níveis elevados de SRATs e a depleção dos grupos SH foram significativamente inibidos em animais tratados com extrato em gel Jg 1,0% ou dexametasona ($p < 0,001$ quando comparado ao controle com placebo)(Tabela 4). Nos animais tratados com extrato em gel de lpc 5% apresentou inibição significativa dos níveis

elevados de SRATs, mas não na depleção dos grupos SH (Tabela 5). Estes resultados indicam uma interessante atividade antioxidante da formulação desenvolvida, sabendo que este ainda é um dado preliminar, outros parâmetros antioxidantes devem ser avaliados.

Tabela 4 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo o extrato de *Jatropha gossypifolia* 1,0% nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRATs) e grupos sulfidril (SH)

Grupos	SRATs (equivalentes de MDA /orelha)	Grupo sulfidril (SH) (TNB equivalente/ orelha)
Controle (orelha esquerda não tratada)	0,52 ± 0,13***	12,57 ± 3,00***
Placebo (Controle inflamação)	2,09 ± 0,35	0,79 ± 0,37
Dexametasona	0,64 ± 0,05***	12,96 ± 1,52***
Jg 1,0%	0,67 ± 0,08***	12,86 ± 2,47***

Fonte: Resultados experimentais. Jg 1,0%: Gel contendo o extrato de *Jatropha gossypifolia* 1,0%. MDA: malondialdeído. TNB: tiolato. ***p<0,001 quando comparado com o grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média ± erro padrão da média (n = 5/grupo).

Tabela 5 – Efeito da aplicação tópica de géis contendo o extrato de *Ipomoea pes-caprae* 5,0% nos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRATs) e grupos sulfidril (SH)

Grupos	SRATs (equivalentes de MDA /orelha)	Grupo sulfidril (SH) (TNB equivalente/ orelha)
Controle (orelha esquerda não tratada)	1,90 ± 0,09**	52,83 ± 14,11*
Placebo (Controle inflamação)	7,02 ± 2,08	20,28 ± 5,04
Dexametasona	1,75 ± 0,24**	56,20 ± 18,31**
Ipc5,0%	2,28 ± 0,23**	21,77 ± 9,93

Fonte: Resultados experimentais. Ipc 5,0%: Gel contendo o extrato de *Ipomoea pes-caprae* 5,0%. MDA: malondialdeído. TNB: tiolato. *p<0,001 e **p<0,01 quando comparado com o grupo controle (tratamento tópico com placebo, isto é, gel base sem incorporação de extrato) por one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Valores apresentados como média ± erro padrão da média (n = 5/grupo).

Diante do apresentado, são necessários ainda mais estudos para melhor compreender os mecanismos relacionados a esses efeitos, uma vez que tanto o gel contendo o extrato Jg como o de Ipc demonstram ser uma forma farmacêutica interessante e promissora, com potencial para o tratamento de diferentes doenças inflamatórias da pele.

6 CONCLUSÕES

A partir das análises realizadas, é possível destacar algumas conclusões:

- De acordo com a metodologia analítica qualitativa empregada, neste caso a CCD, sugere-se a presença de compostos fenólicos, flavonóides, saponinas e terpenos nos extratos das folhas de *Jatropha gossypifolia* e *Ipomoea pes-caprae*;
- A partir das análises por CLAE-DAD observa-se picos com Rt semelhantes aos dos flavonóides luteolina e apigenina, além de confirmados a presença de flavonoides como isoorientina, orientina, vitexina e isovitexina no extrato de *Jatropha gossypifolia*;
- Os géis obtidos (placebo, Jg 1,0%, Jg 2,5%, Jg 5,0% e lpc 5%) apresentaram características organolépticas (cor, odor e aspecto) e perfil físico-químico adequados e estáveis durante os dias de observação;
- No teste de irritação cutânea em camundongos, os géis desenvolvidos (placebo, Jg 1,0% e lpc 5,0%) não demonstraram quaisquer sinais de irritação ou toxicidade cutânea durante os 14 dias de observação, sendo considerados aprovados para prosseguirem nas avaliações posteriores;
- A atividade anti-inflamatória do extrato de Jg no modelo de edema de orelha foi aprimorada após incorporação do extrato à formulação tópica;
- A atividade anti-inflamatória aguda do extrato e do gel de lpc 5,0% não foi significativa no modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton;
- A partir da avaliação da atividade anti-inflamatória no modelo de edema de pata induzido por carragenina, o tratamento com o gel Jg 1,0% e lpc 5,0% apresentou atividades inibitórias significativas;
- O tratamento com os géis de Jg 1,0% e lpc 5,0% demonstrou-se efetivo no modelo de edema de orelha induzido por aplicação múltipla de óleo de cróton (inflamação crônica). Sendo os resultados confirmados pela análise histopatológica;
- O gel de Jg 1,0% apresentou potencial antioxidante, ao diminuir os níveis de SRATs e elevarem os de GSH, enquanto que o gel de lpc 5% inibiu apenas os níveis de SRATs;

- O gel de Jg desenvolvido apresenta uma atividade anti-inflamatória tópica interessante, reduzindo o edema, a migração de leucócitos, a produção de NO e o estresse oxidativo, sendo efetivos em modelos agudos e crônicos de inflamação. Em relação ao gel de Ipc, apresentou resultados promissores até o momento, em relação a atividade anti-inflamatória aguda (no modelo de edema de pata induzido por carragenina) e crônica. Dessa maneira, estudos complementares ainda são necessários com o objetivo de entender os mecanismos de inibição envolvidos;
- Os passos posteriores deste trabalho serão concluir análises referentes a atividade anti-inflamatória da *Ipomoea pes-caprae*, desenvolver e validar métodos para padronizar extratos e determinar marcadores para o extrato e formulação, além de realizar estudo de estabilidade dos géis desenvolvidos e avaliar outras atividades biológicas (atividade antiofídica).

REFERÊNCIAS

ABBAS, AK; FAUSTO, N; MITCHELL, RN; KUMAR, V. Reparo tecidual: regeneração, cicatrização e fibrose. In: **Robbins, Patologia Básica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, p.63- 186.

ADENIYI, A.; ASASE, A.; EKPE, P. K.; ASITOAKOR, B. K.; ADU-GYAMFI, A.; ADOLF, W.; OPFERKUCH, H. J.; HECKER, E. Irritant phorbol derivatives from four *Jatropha* species. **Phytochemistry**, v. 23, n. 1, p. 129-132, 1984.

ADRIANO, J.; BRESOLIN, T. M. B.; NETZ, D. J. A.; FREITAS, R. A.; COUTO, A. G. Development of a topical gel containing dried extract of *Ipomoea pes-caprae brasiliensis*(L.) R. Br. (Convolvulaceae). **Journal of Medicinal Plant Research**. v. 8, n. 34, p. 1074-1080, 2014.

AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIO, I. J. L. D.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.

AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.

AGYARE, C. SPIEGLER, V.; ASASE, A.; SCHOLZ, M.; HEMPEL, G.; HENSEL, A. An ethnopharmacological survey of medicinal plants traditionally used for cancer treatment in the Ashanti region, Ghana. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 137-152, 2018.

AHMED, M. J.; MURTAZA, G. A study of medicinal plants used as ethnoveterinary: Harnessing potential phytotherapy in Bheri, District Muzaffarabad (Pakistan). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 159, p. 209–214, 2015.

AJOSE, F. O. Some Nigerian plants of dermatologic importance. **International Journal of Dermatology**, v. 46, p. 48-55, 2007.

AL RAAIE, F.; BANODKAR, D. D. Reações adversas cutâneas em Omã. **Oman Medical Journal**, v. 23, p. 21-27, 2008.

ALBANO, M.N., SILVEIRA, M.R., DANIELSKI, L.G., FLORENTINO, D., PETRONILHO, F., PIOVEZAN, A.P. Anti-inflammatory and antioxidant properties of hydroalcoholic crude extract from *Casearia sylvestris* Sw. (Salicaceae). **Journal Ethnopharmacology**.v. 147, p. 612-617, 2013.

ALBUQUERQUE, U. P. MUNIZ, M. P.; ALMEIDA, A. L.; MONTEIRO, J. M.; MACHADO, F. L. N.; GOMES, M. J.; SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325-354, 2007.

ALBUQUERQUE, U. P.; ANDRADE, L. H. C. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil). **Interciência**, v. 27, n. 7, p. 336-346, 2002.

ALMEIDA, P. M.; ARAÚJO, S. S.; SANTOS, I.R.; MARIN-MORALES, M. A.; BENKO-ISEPPON, A. M.; SANTOS, A. V.; RANDAU, K. P.; BRASILEIRO-VIDAL, A. C. Genotoxic potential of leaf extracts of *Jatropha gossypifolia* L. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 1, p. 15017415, 2015.

ANTMAN, E. M.; DEMETS, D.; LOSCALZO, J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. **Circulation**, v. 112, p. 759-70, 2005.

APU, A. S.; HOSSAIN, F.; RIZWAN, F.; BHUYAN, S. H.; MATIN, M.; JAMALUDDIN, A. T. Study of pharmacological activities of methanol extract of *Jatropha gossypifolia* fruits. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 4, n. 1, p. 20-24, 2013.

ATTIQ, A.; JALIL, J.; HUSAIN, K.; AHMAD, W. Raging the War Against Inflammation With Natural Products. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1-27, 2018.

AUVIN-GUETTE, C.; BARAGUEY, C.; BLOND, A., POUSSET, J. L., BODO, B. Cyclogossine B, a cyclic octapeptide from *Jatropha gossypifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 60, p. 1155-1157, 1997.

AVEKOR, P. Y. Ethnobotanical study of medicinal plants from Ghana; confirmation of ethnobotanical uses, and review of biological and toxicological studies on medicinal plants used in Apra Hills Sacred Grove. **Journal of Herbal Medicine**, 2018, in press.

BAE, J.S. Inhibitory effect of orientin on secretory group IIA phospholipase A2. **Inflammation**, p.1-8, 2015.

BALDÉ, A. M.; TRAORÉ, M. S.; BALDÉ, M. A.; BARRY, M. S.; DIALLO, A.; CÂMARA, M.; TRAORÉ, S.; KOUYATÉ, M.; TRAORÉ, S.; OOU-OUO, S.; MYANTHÉ, A. L.; KEITA, N.; HABA, N. L.; GOUMOU, K.; BAH, F.; CAMARA, A.; DIALLO, M. S.; SYLLA, M.; BALDÉ, E. S.; DIANÉ, S.; PIETERS, L.; OULARÉ, K. Ethnomedical and ethnobotanical investigations on the response capacities of Guinean traditional health practioners in the management of outbreaks of infectious diseases: The case of the Ebola virus epidemic. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 182, p. 137-149, 2016.

BARROS, T. F. S.; ARRIEL, N. H. C.; QUEIROZ, M. F.; FERNANDES, P. D.; MENDONÇA, S.; RIBEIRO, J. A. A.; MEDEIROS, E. P. Fatty acid profiles of species of *Jatropha curcas* L.; *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. and *Jatropha gossypifolia* L. **Industrial Crops and Products**, v. 73, p. 106-108, 2015.

BARTH, C. S. **Desenvolvimento de formulação semissólida contendo extrato de *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. (Convolvulaceae) e avaliação da atividade**

anti-inflamatório e antinociceptiva. 2010. F. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2014.

BARTH, C. S.; SOUZA, H. G. T.; ROCHA, L. W.; SILVA, G. F.; ANJOS, M. F.; PASTOR, V. D'A.; BRESOLIN, T. M. B.; COUTO, A. G.; SANTIN, J. R.; QUINTÃO, N. L. M. *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br (Convolvulaceae) relieved nociception and inflammation in mice – A topical herbal medicine against effects due to cnidarian venom-skin contact. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 200, p. 156–164, 2017.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved methods for determination of blood glutathione. **Journal of Laboratory Clinics Medicine**, v. 61, p. 882 – 888, 1963.

BHAGAT, R.; AMBAVADE, S. D.; MISAR, A. V.; KULKARNI, D. K. Anti-inflammatory activity of *Jatropha gossypifolia* L. leaves in albino mice and wistar rat. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 70, n. 4, p. 289-292, 2011.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRADLEY, P. P.; PRIEBAT, D. A.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206–209, 1982.

BRAGADEESWARAN, S.; PRABHU, K.; SOPHIA RANI, S.; PRIYADHARSINI, S.; VEMBU, N.; Aplicação Biomédica da Praia Morning Glory *Ipomoea pes-caprae* . **International Journal of Tropical Medicine**, v 5, p. 81-85, 2010.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais.** Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/06/renisus.pdf>>. Acesso em: 27 agosto 2018.

BRASIL. RDC nº 26, de 13 de Maio de 2014, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília. DOU de 08/05/2014.

BRUNE, K.; HINZ, B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 8, p. 2391–2399, 2004.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods Enzymology** v. 52, p. 302-310, 1978.

BULLANGPOTI, V.; KHUMRUNGSEE, N.; PLUEMPANUPAT, W.; KAINOH, Y.; SAGUANPONG, U. Toxicity of ethyl acetate extract and ricinine from *Jatropha gossypifolia* senescent leaves against *Spodoptera exigua* Hubner (Lepidoptera: Noctuidae). **Journal of Pesticide Science**, v. 36, n. 2, p. 260-263, 2011.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines. **Brazilian Journal and Biological Research**, v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CALIXTO, J. B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 131–134, 2005.

CALIXTO, J. B.; CAMPOS, M. M.; OTUKI, M. F.; SANTOS, A. R. et al. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. **Planta Medica**, v. 70, n. 2, p. 93–103, 2004.

CARVALHO, A.M.R.; ROCHA, N.F.M.; VASCONCELOS, L.F.; RIOS, E.R.V.; DIAS, M.L.; SILVA, M.I.G.; FRANÇA FONTELES, M.M.; FILHO, J.M.B.; GUTIERREZ, S.J.C.; SOUSA, F.C.F. Evaluation of the anti-inflammatory activity of riparin II (O-methyl-N-2-hidroxi-benzoyl tyramine) in animal models. **Chemico-Biological Interactions** v. 205, n. 3, p. 165-172, 2013.

CASTELLANI, T. T.; SANTOS, F. A. M. Abundância, sobrevivência e crescimento de plântulas de *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. (Convolvulaceae) na Ilha de Santa Catarina, SC, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 4, p. 875-885, 2008.

CHAN, E. W. C.; BABA, S.; CHAN, H. T.; KAINUMA, M.; TANGAH, J. Medicinal plants of sandy shores: A short review on *Vitex trifolia* L. and *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. Indian **Journal of Natural Products and Resources**, v. 7, n. 2, p. 107-115, 2016.

CHAO, J.; CHAO, J.; LU, T. C.; JIA, LIAO.; HUANG, T. H.; MS, LEE.; CHENG, H. Y.; HO, L. K.; KUO, C. L.; PENG, W. H. Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanol root extract of *Mahonia oiwakensis* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 125, n. 2, p. 297-303, 2009.

CHATTERJEE, A. Prasanthaline: a new lignan from *Jatropha gossypifolia* Linn. **Indian Journal of Chemistry**, v. 27B, p. 740-741, 1988.

- CIEMNIECKI, J.A.; LEWIS, C.P.; GUPTON, J.T.; STENGER, K.F. Effects of a Pyrrole based, microtubule depolymerizing compound on RAW 264.7 macrophages. **Chemico Biological Interactions**, v. 246, p. 63–68, jan. 2016.
- COE, F. G.; ANDERSON, G. J. Screening of medicinal plants used by the Garífuna of eastern Nicaragua for bioactive compounds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 53, n. 1, p. 29-50, 1996.
- CRUVINEL, W. M.; JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434–61, 2010.
- CUONG.; T.D.; HUNG, T.M.; LEE, J.S.; WEON, K.Y.; WOO, M.H.; MIN, B.S. Antiinflammatory activity of phenolic compounds from the whole plant of *Scutellaria indica*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 5, p. 1129–34, 1 mar. 2015.
- DAS, B.; KASHINATHAM, A.; VENKATAIAH, B.; SRINIVAS, K. V. N. S.; MAHENDER, G.; REDDY, K. R. Cleomiscosin A, a coumarino-lignoid from *Jatropha gossypifolia*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, n. 10, p. 1189-1191, 2003.
- DAS, M.C., SANDHU, P., GUPTA, P., RUDRAPAUL, P., DE, U.C., TRIBEDI, P., AKHTER, Y., BHATTACHARJEE, S. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by vitexin: a combinatorial study with azithromycin and gentamicin. **Scientific Reports**. v. 6, p. 23347, 2016.
- DAS, B.; RAO, P.; SRINIVAS, K. V. N. S.; DAS, R. Jatrodien, a lignan from stems of *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 41, n. 3, p. 985-987, 1996.
- DAS, B.; ANJANI, G. Gossypidien, a lignan from stems of *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 51, n. 1, p. 115-117, 1999.
- DAS, B.; BANERJI, J. Arylnaphthalene lignan from *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 11, p. 3684-3686, 1988.
- DAS, B.; DAS, R. Gossypifan, a lignan from *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 40, n. 3, p. 931-932, 1995.
- DAS, B.; RAO, S. P.; SRINIVAS, K. V. Isolation of isogadain from *Jatropha gossypifolia*. **Planta Medica**, v. 62, n. 1, p. 90, 1996.
- DAS, B.; VENKATAIAH, B. A minor coumarino-lignoid from *Jatropha gossypifolia*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, n. 2, p. 213-214, 2001.
- DAS, B.; VENKATAIAH, B. A rare diterpene from *Jatropha gossypifolia*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 27, n. 7, p. 759-760, 1999.

- DAS, R. et al. 4'-O-demethyl retrochinensin a minor new lignan from *Jatropha gossypifolia*. **Indian Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 14, n. 2, p. 169-170, 2004.
- DAS, R.; DAS, B.; KASHINATHAM, A. Gossypiline, a new lignan from *Jatropha gossypifolia*. **Natural Product Sciences**, v. 4, n. 4, p. 238-240, 1998.
- DEO, S. S.; CHAUDHARI, T. M.; INAM, F. Evaluation of the immunomodulatory effects of 1-phenylnaphthalene and pericarbonyl lactone lignan compounds. **Der Pharma Chemica**, v. 4, n. 2, p. 771-776, 2012.
- DEVAPPA, R. K.; MAKKAR, H. P. S.; BECKER, K. *Jatropha* toxicity - a review. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews**, v. 13, n. 6, p. 476-507, 2010.
- DI ROSA, M.; GIROUD, J.P.; WILLOUGHBY, D.A. Studies of mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine. **Journal of Pathology**, v. 104, p. 15-29, 1971.
- DI STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2. ed. rev. e ampl. ed. São Paulo: UNESP, 2002. 604 p.
- DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.
- DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016.
- EL-BAHR, S.M. Effect of curcumin on hepatic antioxidant enzymes activities and gene expressions in rats intoxicated with aflatoxin B1. **Phytotherapy Research**. v. 29, p.134-140, 2015.
- EMENDORFER, F.; BELLATO, F.; NOLDIN, V. F.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, V.; CARDOZA, A. M. Evaluation of the relaxant action of some Brazilian medicinal plants in isolated guinea-pig ileum and rat duodenum. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 63-68, 2005.
- ESCOBEDO-MARTINEZ, C.; PEREDA-MIRANDA, R. Glicosídeos de resina de *Ipomoea pes-caprae*. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 6, p. 974–978, 2007.
- FÉLIX-SILVA, J.; GIORDANI, R. B.; SILVA-JR, A. A.; ZUCOLOTTI, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae): a review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of this medicinal plant. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 2– 32, 2014a.
- FÉLIX-SILVA, J.; GOMES, J. A. S.; XAVIER-SANTOS, J. B.; PASSOS, J. G. R.; SILVA-JUNIOR, A. A.; TAMBOURGI, D. V.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.

Inhibition of local effects induced by *Bothrops erythromelas* snake venom: Assessment of the effectiveness of Brazilian polyvalent bothropic antivenom and aqueous leaf extract of *Jatropha gossypifolia*. **Toxicon**, v. 125, p. 74–83, 2017.

FÉLIX-SILVA, J.; GOMES, J.A.S.; FERNANDES, J.M.; MOURA, A.K.C.; MENEZES, Y.A.S.; SANTOS, E.C.G.; TAMBOURGI, D.V.; SILVA-JUNIOR, A.A.; ZUCOLOTTI, S.M.; FERNANDES-PEDROSA, M.F. Comparison of two *Jatropha* species (Euphorbiaceae) used popularly to treat snakebites in Northeastern Brazil: chemical profile, inhibitory activity against *Bothrops erythromelas* venom and antibacterial activity. **Journal Ethnopharmacology**, v. 213, p. 12-20, 2018.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; CAMARA, R. B. G.; CABRAL, B.; SILVA JR, A. A.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTTI, S. M., ROCHA, H. A. O.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; *In vitro* anticoagulant and antioxidant activities of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) leaves aiming therapeutical applications. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.14, p. 405, 2014b.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; MENEZES, Y. A. S.; CABRAL, B.; CÂMARA, R. B. G.; SILVA-JUNIOR, A. A.; ROCHA, H. A. O.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTTI, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. Aqueous Leaf Extract of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) Inhibits Enzymatic and Biological Actions of *Bothrops jararaca* Snake Venom. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. 1-14, 2014c.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; MENEZES, Y. A. S.; CABRAL, B.; CAMARA, R. B. G. CÂMARA, SILVA-JUNIOR, A. A.; ROCHA, H. A. O.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTTI, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. Systemic and local anti-inflammatory activity of aqueous leaf extract from *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae). **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 6, p. 142-145, 2014d.

FRANCISCHETTI, I; MORENO, JB; SCHOLZ, M; YOSHIDA, WB. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 4, p. 575-584, 2010.

GABOR, M. Mouse Ear Inflammation Models and Their Pharmacological Applications. **Akadémiai Kiadó**, 2000.

GÁBOR, M.; 2003. Models of acute inflammation in the ear. In: **Winyard, P.G.; Willoughby, D.A. (Eds.), Inflammation Protocols**. Humana Press, Totowa, NJ, p. 129-137.

GLASS, CK; SAIJO, K; WINNER, B; MARCHETTO, MC; GAGE, FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. **Elsevier Inc**. Cell 140, 918–934, March 19, 2010.

GOMES, J. A. S.; FÉLIX-SILVA, J.; FERNANDES, J. M.; AMARAL, J. G.; LOPES, N. P.; EGITO, E. S. T.; SILVA-JUNIOR, A. A.; ZUCOLOTTI, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. Aqueous Leaf Extract of *Jatropha mollissima* (Pohl) Bail Decreases Local Effects Induced by Bothropic Venom. **BioMed Research International**, v. 1, p. 1-13, 2016.

GRANADOS, S.; BALCÁZAR, N.; GUILLÉN, A.; ECHEVERRI, F. Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L. *Molecules*, v. 20, n. 4, p. 6181-6193, 2015.

GREEN, C.; SHUSTER, S.. Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. *Br. The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 24, n. 3, p. 381-384, 1987.

GREEN, L. C.; TANNENBAUM, S. R.; GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science*, v. 212, n. 4490, p. 56-58, 1981.

HAYTAA, S.; POLATB, R.; SELVIC, S. Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 154, n. 3, p. 613–623, 2014.

HEBBAR, S. S.; HARSHA, V. H.; SHRIPATHI, V.; HEGDE, G. R. Ethnomedicine of Dharwad district in Karnataka, India - plants used in oral health care. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 94, n. 2-3, p. 261-266, 2004.

HORSTEN, S. F. A. J.; DEN VAN BERG, A. J.; JET KETTENES-VAN DEN BOSCH, LEEFLANG, B. R.; LABADIE, R. P. Cyclogossine A: a novel cyclic heptapeptide isolated from the latex of *Jatropha gossypifolia*. *Planta Medica*, v. 62, n. 1, p. 46-50, 1996.

HORVÁTH, V. J.; TABÁK, G. Y. Á.; SZABÓ, G., PUTZ, Z. S., KOÓS, C. S. G.; LAKATOS, P. Cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the light of recent recommendations. Diclofenac is not more dangerous. *Orvosi Hetilap*, v. 156, n. 13, p. 516–520, 2015.

HOSAMANI, K. M.; KATAGI, K. S. Characterization and structure elucidation of 12-hydroxyoctadec-cis-9-enoic acid in *Jatropha gossypifolia* and *Hevea brasiliensis* seed oils: a rich source of hydroxy fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 152, n. 1, p. 9-12, 2008.

HUSAIN, A.; AHMAD, A.; KHAN, S.A.; ASIF, M.; BHUTANI, R.; AL-ABBASI, F.A. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, v. 24, n. 1, p. 104–14, jan. 2016.

ISLAM, M. M.; ISLAM, A.; SALIM HOSSAIN, M. In-vivo antiemetic and antinociceptive, cytotoxic and in-vitro thrombolytic potential of hydro-alcoholic stem and leaves extract of *Jatropha gossypifolia*. *Discovery Phytomedicine*, v. 4, n. 4, p. 35-40, 2017.

JHA, N.; ALEXANDER, E.; KANISH, B.; BADYAL, D. K. Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Center in Punjab. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 9, n. 5, p. 299-303, 2018.

KADIR, M. F. J. R.; KARMOKER ALAM, M. R.; JAHAN, S. R.; MAHBUB, S.; MIA, M. M. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by traditional healers and indigenous people in Chittagong Hill Tracts, Bangladesh, for the treatment of snakebite. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, n. 871675, p. 1-23, 2015.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Basica e Clinica**. 10^o. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2010.

KHARAT, A. R.; DOLUI, A. K.; DAS, S. Free radical scavenging potential of *Jatropha gossypifolia*. **Asian Journal of Chemistry**, v. 23, n. 2, p. 799-801, 2011.

KING, T. C. Inflamação, Mediadores Inflamatórios e Doença Mediada Pelo Sistema Imune. **Patologia: Série Elsevier de Formação Básica Integrada**. 9^o. ed. Rio de Janeiro: 2007, 2007. p. 42.

KOSALGE, S. B.; FURSULE, R. A. Investigation of ethnomedicinal claims of some plants used by tribals of Satpuda Hills in India. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 3, p. 456-461, 2009.

KPODAR, M. S. I. An ethnobotanical study of plants used to treat liver diseases in the Maritime region of Togo. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 181, p. 263-273, 2016.

KROGH, R.; BERTI, C.; MADEIRA, A. O.; SOUZA, M. M.; CECHINEL-FILHO, V.; DELLE-MONACHE, F.; YUNES, R. A. Isolation and identification of compounds with antinociceptive action from *Ipomoea pes-caprae* (L). R. Br. **Pharmazie**, v. 54, p. 464- 466, 1999.

KUMAR, A.; PAUL, S.; PINGALKUMARI, THIRUGNANASAMBANDAN SOMASUNDARAM, S.; KATHIRESAN, K. Antibacterial and phytochemical assessment on various extracts of *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br through FTIR and GC- MS spectroscopic analysis **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 7, n. 3, p. 134-138, 2014.

KUMAR, V. P.; CHAUHAN, N. S.; PADH, H.; RAJANI, M. Search for antibacterial and antifungal agents from selected Indian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, n. 2, p. 182-188, 2006.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins. Bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

KUNDU, J.K.; SURH, Y.J. Inflammation: gearing the journey to cancer. **Mutation Research**, v. 659, n. 1-2, p. 15–30, mar. 2008.

LAWRENCE, T; FONG, C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles B. **International Journal Biochemistry Cell Biology**, v. 42, p. 519–523, for NF-2010.

LEAL, C. K. A.; AGRA, M. F. Estudo farmacobotânico comparativo das folhas de *Jatropha molissima* (Pohl) Baill . e *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill (Euphorbiaceae). **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 1, p. 5–13, 2005.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, n. 5, p. 563–569, 2002.

LV, H., YU, Z., ZHENG, Y., WANG, L., QIN, X., CHENG, G., CI, X. Isoviteixin exerts anti-inflammatory and anti-oxidant activities on lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting MAPK and NF- κ B and activating HO-1/Nrf2 pathways. **International Journal of Biological Sciences**. v.12, n.1, p. 72-86, 2016.

MACIEL, M. A. M.; ANGELO C. P.; VALDIR. F.; VEIGA, JR. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MANIGAUHA, A.; KHARYA, M. D. N.; GANESH. *In vivo* antitumor potential of *Ipomoea pes-caprae* on melanoma cancer. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 42, p. 426-433, 2015.

MANIGAUNHA, A.; GANESH, N.; KHARYA, M. D. Morning glory: A new thirst in-search of de-novo therapeutic approach. **International Journal of Phytomedicine**, v. 2, p. 18-21, 2010.

MARIZ, S. R.; BORGES, A. C. R.; MELO-DINIZ, M. F. F.; MEDEIROS, I. A. Possibilidades terapêuticas e risco toxicológico de *Jatropha gossypifolia* L.: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 3, p. 346–357, 2010.

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I.; SILVA, A. C. Plantas Mediciniais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas. **Revista Fitos**, v. 9, n. 2, p. 129-144, 2015.

MARTINS, G. V.; ALVES, D. R.; VIERA-ARAÚJO, F. M.; RONDON, F.; BRAZ-FILHO, R.; MORAIS, S. M. Chemical study and evaluation of antioxidant, anti-acetylcholinesterase and antileishmanial activities of extracts from *Jatropha gossypifolia* L. (pião Roxo). **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 1, p. 21-36, 2018.

MCKAY, L. I.; CIDLOWSKI, J. A. Efeitos fisiológicos e farmacológicos dos corticosteróides. Em: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, e outros, editores. **Holland-Frei Cancer Medicine**. 6ª edição. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13780/>

MEDEIROS, R.; FIGUEIREDO, C. P.; PASSOS, G. F.; CALIXTO, J. B. Reduced skin inflammatory response in mice lacking inducible nitric oxide synthase. **Biochemistry Pharmacology**, v. 78, n.4, p. 390-395, 2009.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Elsevier Inc.** Cell 140, March 19, 2010.

MEIRA, M.; SILVA, E. P. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Review of the genus *Ipomoea*: traditional uses, chemistry and biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 3, p. 682-713, 2012.

MIRYEGANEH, M.; TAKAYAMA, K.; TATEISHI, Y.; KAJITA, T. LONG-DISTANCE Dispersal by Sea-Drifted Seeds Has Maintained the Global Distribution of *Ipomoea pes-caprae* subsp. *brasiliensis* (Convolvulaceae). **PLOS ONE**, v. 9, p. 1-10, 2014.

MOLANDER, M.; SASLIS-LAGOUDAKIS, C. H.; JÄGER, A. K.; RONSTED, N. Cross-cultural comparison of medicinal floras used against snakebites. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 3, p. 863-872, 2012.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

MÜLLER, S.D., FLORENTINO, D., ORTMANN, C.F., MARTINS, F.A., DANIELSKI, L.G., MICHELS, M., DE SOUZA CONSTANTINO, L., PETRONILHO, F., REGINATTO, F.H. Anti-inflammatory and antioxidant activities of aqueous extract of *Cecropia glaziovii* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 185, p. 255-262, 2016.

MUTHEESWARAN, S.; SARAVANA KUMAR, P.; YUVARAJ, P.; DURAI PANDIYAN, V.; NAIF ABDULLAH AL-DHABI, BALAKRISHNA, K. Ignacimuthu et al. Screening of some medicinal plants for anticariogenic activity: an investigation on bioactive constituents from *Jatropha gossypifolia* (L.) root. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 10, p. 161-166, 2017.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**, v. 420, p. 846-852, 2002. NEAMSUVAN, O.; KAMA, A.; SALAEMAE, A.; LEESEN, S.; WAEDUERAMAE, N. A survey of herbal formulas for skin diseases from Thailand's three southern border provinces. **Journal of Herbal Medicine**, v. 5, n. 4, p. 190-198, 2015.

NETEA, MIHAI G.; BALKWILL, F.; CHONCHOL, M.; COMINELLI, F.; DONATH, M. Y.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J.; GOLENBOCK, D.; GRESNIGT, M. S.; HENEKA, M. T.; HOFFMAN, H. M.; HOTCHKISS, R.; JOOSTEN, L. A. B.; KASTNER, D. L.; KORTE, M.; LATZ, E.; LIBBY, P.; MANDRUP-POULSEN, T.; MANTOVANI, A.; MILLS, K. H. G.; NOWAK, K. L.; O'NEILL, L. A.; PICKKERS, P.; POLL, T. V. D.; RIDKER, P. M.; SCHALKWIJK, J.; SCHWARTZ, D. A.; SIEGMUND, B.; STEER, C. J.; TILG, H.; VAN DER MEER, J. W. M.; VAN DE

- VEERDONK, F. L.; DINARELLO, C. A. A guiding map for inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n. 8, p. 826-831, 2017.
- NILAM, R.; JYOTI, P.; SUMITRA, C. Pharmacognostic and phytochemical studies of Ipomoea pes-caprae, an halophyte from Gujarat. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 7, n. 1, p. 11-18, 2018.
- NIU, X.F., SMITH, C.W., KUBES, P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. **Circulation Research**. v. 74, n. 6, p. 1133-1140, 1994.
- NUCCI, C.; MAZZARDO-MARTINS, L.; STRAMOSK, J.; BRETHANHA, L.C.; PIZZOLATTI, M.G.; SANTOS, A.R.S.; MARTINS, D.F. Oleaginous extract from the fruits Pterodon pubescens Benth induces antinociception in animal models of acute and chronic pain. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, n. 1, p. 170–8, 30 ago. 2012.
- NWOKOCHA, BLESSING, A.; AGBAGWA, I. O.; OKOLI, B, E. Comparative phytochemical screening of Jatropha L. Species in the Niger Delta. **Research Journal of Phytochemistry**, v. 5, n. 2, p. 107-114, 2011.
- ODUOLA, T.; ADEOSUN, O. G.; ODUOLA, T. A.; AVWIRORO, O. G.; OYENIYI, M. A. Mechanism of action of Jatropha gossypifolia stem latex as a haemostatic agent. **European Journal of General Medicine**, v. 2, n. 4, p. 140-143, 2005.
- ODUOLA, T.; AVWIORO, O. G.; AYANNIYI, T. B. Suitability of the leaf extract of Jatropha gossypifolia as an anticoagulant for biochemical and haematological analyses. **African Journal of Biotechnology**, v. 4, n. 7, p. 679-681, 2005.
- OH, Y.C.; JEONG, Y.H.; CHO, W.K.; HA, J.H.; GU, M.J.; MA, J.Y. Antiinflammatory and analgesic effects of Pyeongwisan on LPS-stimulated murine macrophages and mouse models of acetic acid-induced writhing response and xyleneinduced ear edema. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 1232– 51, jan. 2015.
- OYEBANJI, B.O.; SABA, A.B.; ORIDUPA, O.A. Studies on the anti-inflammatory , analgesic and antipyrexia activities of betulinic acid derived from Tetracera potatoria. Department of Animal Science, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria, 2 Department of Physiology, v. 11, p. 30–33, 2014.
- OWEN, J.B., BUTTERFIELD, D.A. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. **Methods in Molecular Biology**. 648, 269-277, 2010.
- PACKER, J.; BROUWER, N.; HARRINGTON, D.; GAIKWAD, J.; HERON, R.; YAEGL COMMUNITY ELDER, RANGANATHAN, S.; VEMULPAD, S. AND JAMIE, J. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Yaegl Aboriginal community in northern New South Wales, Australia. **Journal of ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 244- 255, 2012.

PÂNZARIU, A.T.; APOTROSOAEI, M.; VASINCU, I.M.; DRAGAN, M.; CONSTANTIN, S.; BURON, F.; ROUTIER, S.; PROFIRE, L.; TICHILUS, C. Synthesis and biological evaluation of new 1,3-thiazolidine-4-one derivatives of nitro-larginine methyl ester. **Chemistry Central Journal**, v. 10, p. 6, jan. 2016.

PEDROLLO, C. T.; KINUPP, V. F.; SHEPARD, G. JR.; HEINRICH, M. Medicinal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon: ethnobotanical survey and environmental conservation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 186, p. 111-124, 2016.

PEREDA-MIRANDA, R.; ESCALANTE-SÁNCHEZ, E. & ESCOBEDO-MARTINEZ, C. Caracterização de pentassacarídeos lipofílicos da ipoméia-do-pescaria (*Ipomoea pes-caprae*). **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 2, p. 226-230, 2005.

PEREZ, D. A.; VAGO, J. P.; ATHAYDE, R. M.; REIS, A. C.; TEIXEIRA, M. M.; SOUSA, L. P.; PINHO, V. Switching off key signaling survival molecules to switch on the resolution of inflammation. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 1-11, 2014.

PERRETTI, M.; D'ACQUISTO, F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 1, p. 62-70, 2009.

PETERS, C. A.; SGROTT, R. A. G.; PETERS, R. R.; MOTERLE, D.; MADEIRA, F.; EMER, A. A.; PIOVEZAN, A. P.; KANIS, L. A. Production of *Wilbrandia ebracteata* extract standardized in flavonoids and dihydrocurcubitacin and assessment of its topical anti-inflammatory activity. **Industrial Crops & Products**, v. 69, p. 123–128, 2015.

PHILIPPI, M.E.; DUARTE, B.M.; VIEIRA DA SILVA, C.; DE SOUZA, M.T.; NIERO, R.; CECHINEL FILHO, V.; BUENO, E.C. Immunostimulatory activity of *Calophyllum brasiliense*, *Ipomoea pes-caprae* and *Matayba elaeagnoides* demonstrated by human peripheral blood mononuclear cells proliferation. **Acta Polonae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 1, p. 69-73, 2010.

PIANA, M.; SILVA, M. A.; TREVISAN, G.; DE BRUM, T. F.; SILVA, C. R.; BOLÍGONO, A. A.; OLIVEIRA, S. M.; ZADRA, M.; HOFFMEISTER, C.; ROSSATO, M. F.; TONELLO, R.; LAPORTA, L. V.; DE FREITAS, R. B.; BELKE, B. V.; JESUS RDA, S.; FERREIRA, J.; ATHAYDE, M. L. Antiinflammatory effects of *Viola tricolor* gel in a model of sunburn in rats and the gel stability study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 2, p. 458–465, 2013.

PILON, A.C.; CARNEIRO, R.L.; CARNEVALE NETO, F.; BOLZANI, V.S.; CASTRO-GAMBOA, I.. Interval multivariate curve resolution in the dereplication of HPLC-DAD data from *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemical Analysis**, v. 24, n. 4, p. 401-406, 2013.

PIYAPHANEE, W.; CHOOVICHIAN, V.; MATSEE, W.; PALAKUL, K.; OLANWIJITWONG, J.; CHINNARAT, N.; CHAIYAKUL, T. Efficacy of *Ipomea pes-caprae* Ointment as an Add-on Therapy in Patient with Jellyfish Dermatitis. 2015. Poster apresentado na 14ª Conferência do Internacional Society of viagem Medicina, Cidade de Québec, Canadá. Disponível online em <http://istmsite.membershipsoftware.org/files/Documents/Activities/Meetings/Congresses/CISTM14/postersupdate.pdf>. Acesso em 01 out 2018.

PONGPRAYOON, U.; BAECKSTROM, P.; JACOBSSON, U.; LINDSTROM, M.; BOHLIN, L. Compounds inhibiting prostaglandin synthesis isolated from *Ipomoea pes-caprae*(L.)R. Br. **Planta Medica**, v. 57, p. 515-518, 1991a.

PONGPRAYOON, U.; BAECKSTROM, P.; JACOBSSON, U.; LINDSTROM, M.; BOHLIN, L. Antispasmodic activity of beta-damascenone and E-phytol isolated from *Ipomoea pes-caprae*. **Planta Medica**, v. 58, p. 19-21, 1992.

PONGPRAYOON, U.; BOHLIN, L.; BAECKSTROM, P.; JACOBSSON, U.; LINDSTROM, M.; SOONTHORNSARATUNE, P.; WASWAT, S. Anti-inflammatory activity of *Ipomoea pes-caprae*. **Planta Medica**, v. 56, n. 6, p.661, 1990.

PONGPRAYOON, U.; BOHLIN, L.; WASUWAT, S. Neutralization of toxic effects of different crude jellyfish venoms by an extract of *Ipomoea pes-caprae* (L). R. Br. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 35, p. 65-69, 1991b.

POSADAS, I.; BUCCI, H.; ROVIEZZO, F.; ROSSI, U.; PARENTE, L.; SAUTEBIN, G.; CIRINO, L. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, p. 331–338, 2004.

PROCHÁZKOVÁ, D.; BOUŠOVÁ, I.; WILHELMOVÁ, N.. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. **Fitoterapia**,v. 82, n. 4, p. 513-523, 2011.

QASIM, M.; ABIDEEN, Z.; ADNAN, M.Y.; GULZAR, S.; GUL, B.; RASHEED , M.; KHAN, M.A. Antioxidant properties, phenolic composition, bioactive compounds and nutritive value of medicinal halophytes commonly used as herbal teas. **South African Journal of Botany**, v. 110, p. 240–250, 2017.

RATHEE, P.; CHAUDHARY, H.; RATHEE, S.; RATHEE, D.; KUMAR, V.; KOHLI, K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. **Inflamm. Allergy Drug Targets**, v. 8, n. 3, p. 229-235, 2009.

RAVINDRANATH, N.; VENKATAIAH, B.; RAMESH, C.; JAYAPRAKASH, P.; DAS, B. Jatrophene, a novel macrocyclic bioactive diterpene from *Jatropha gossypifolia*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 7, p. 870-871, 2003.

RIOS, M. N. S.; PASTORE JUNIOR, F. **Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral**. ed. Brasília: Universidade de Brasília - Biblioteca Central, 2011. p.

ROSA, S.I.G., RIOS-SANTOS, F., BALOGUN, S.O., MARTINS, D.T.O. Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway.

Phytotherapy, v. 23, n.1, p. 9-17, 2016.

RUIZ, D. G.; AZEVEDO, M. N. L.; SANTOS, O. L. R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase?. **Revista Brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 4, p. 623-638, 2012.

SABANDAR, C. W.; AHMAT, N.; JAAFAR, F. M.; SAHIDIN, I. Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): a review. **Phytochemistry**, v. 85, p. 7–29, 2013.

SADEGHI, H.; ZAREZADE, V.; SADEGHI, H.; TOORI, M.A.; BARMAK, M.J.; AZIZI, A.; GHAVAMIZADEH, M.; MOSTAFAZADEH, M. Anti-inflammatory activity of *Stachys pilifera* Benth. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 16, n. 9, p. e19259, set. 2014.

SALEEM, H.; AHMAD, I.; GILL, M. S. A. Evaluation of lipoxygenase inhibition of *Jatropha gossypifolia*, a medicinal plant from Pakistan. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 11, n. 2, p. 319-320, 2016.

SALVEMINI, D.; WANG, Z.Q; WYATT, P.S.; BOURDON, D.M.; MARINO, M.H.; MANNING, P.T.; CURRIE, M.G.. Nitric Oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan- induced rat paw inflammation. **British Journal of Pharmacology**, v. 18, p. 829-838, 1996.

SANTOS, J.F.; PAGANI, E.; RAMOS, J.; RODRIGUES, E. Observations on the therapeutic practices of riverine communities of the Unini River, AM, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 2, p. 503-515, 2012.

SCHIANTARELLI, P.; CADEL, S.; ACERBI, D.; PAVESI, L.. **Arzneimittelforschung**, v. 32, n. 3, p. 230-235, 1982.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N.; DALLI, J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. **Seminars in Immunology**, v. 27, n. 3, p. 200–215, 2015.

SHAHWAR, D.; URE-REHMAN, S.; AHMAD, N.; ULLAH, S.; RAZA, M. A. ANTIOXIDANT activities of the selected plants from the family Euphorbiaceae, Lauraceae, Malvaceae and Balsaminaceae. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 7, p. 1086-1096, 2010.

SIEBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFERRER, J.; PERKINS, SOUZA, M. M.; MADEIRA, A.; BERTI, C.; KROGH, R.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive properties of the methanolic extract obtained from *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 69, p. 85-90, 2000.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**, 6ª ed., Editora UFSC, UFRGS Editora, cap. 25, 2007.

STANLEY, P. L.; STEINER, S.; HAVENS, M.; TRANSPOSCH, K. M. Mouse skin inflammation induced by multiple topical application of 12-O-tetradecanoylphorbol13-acetate. **Journal of Pharmacological and Biophysiological Research**, v. 4, n. 4, 1991.

SUBRAMANIAN, S.S.; NAGARAJAN, S.; SULOCHANA, N. Flavonoids of the leaves of *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 10, n. 7, p. 1690-1690, 1971.

SUMALATHA, M., MUNIKISHORE, R., RAMMOHAN, A., GUNASEKAR, D., KUMAR, K.A., REDDY, K.K., AZAD, R., REDDANNA, P., BODO, B. Isoorientin, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2) from the tubers of *Pueraria tuberosa*. **Natural Product Communications**. v. 10, n.10, p. 1703-1704, 2015.

SUNTHONPALIN, P.; WASUWAT, S. Jellyfish Dermatitis Treated by the Extract of *Ipomea pes-caprae*. **Siriraj Hosp Gazzet**, v. 37, p. 329-338, 1985.

TAO, H.; HAO, X.; LIU, J.; DING, J.; FANG, Y.; GU, Q. E ZHU, W. Constituintes de glicósido de resina de *Ipomea pes-caprae* (corriola da praia). **Journal of Natural Products**, v. 71, n.12, p. 1998-2003, 2008.

TAYLOR, M. D. et al. New anti-leukemic jatrophone derivatives from *Jatropha gossypifolia* - structural and stereochemical assignment through nuclear magnetic-resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 10, p. 3177-3183, 1983.

TERAMACHI, F.; KOYANO, T.; KOWITHAYAKORN, T.; HAYASHI, M.; KOMIYAMA, K.; ISHIBASHI, M. Collagenase inhibitory quinic acid esters from *Ipomea pes-caprae*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 5, p. 794-796, 2005.
TINTO, W. F.; JOHN, L. M. D.; REYNOLDS, W. F.; MCLEAN, S. Triterpenoids of *Jatropha gossypifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 6, p. 807-809, 1992.

UVA, L.; MIGUEL, D.; PINHEIRO, C.; ANTUNES, J.; CRUZ, D.; FERREIRA, J.; FILIPE, P. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. **International Journal of Endocrinology**, v. 2012, p. 1-16, 2012.

VEIGA, A. A. S. D. **Isolamento e quantificação de flavonóides e abordagem das atividades antioxidante e antimicrobiana de *Jatropha gossypifolia* L.** 2008. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós - Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

VENKATARAMAN, D. N.; ATLEE, C. W, MURALIDHARAN, P.; PRABHU, P. T.; PRIYA, M.; MUTHUKUMARAN S. Assessment of acute dermal toxicity of

ethanolic extracts from aerial parts of *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. br on wistar albino rats. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 4, n. 3, p. 769-776, 2013.

W.; LEE, L.; ISAKSON, P. Pharmacological and biochemical demonstration on the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.**; v. 91, p. 12013-12017, 1994.

WADANKAR, G. D.; MALODE, S. N.; SARAMBEKAR, S. L. Traditionally used medicinal plants for wound healing in the Washim district, Maharashtra (India). **International Journal of PharmTech Research**, v. 3, n. 4, p. 2080-2084, 2011.

WAGH, V. V.; JAIN, A. K. Status of ethnobotanical invasive plants in western Madhya Pradesh, India. **South African Journal of Botany**, v. 114, p. 171-180, 2018.

WAGNER, H.; BLADT, S.; ZGAINSKY, E. M. Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. Berlin: **Springer**, p. 320, 1984.

WASUWAT, S. Extract of *Ipomoea pes-caprae* (Convolvulaceae) antagonistic to histamine and jelly-fish poison. **Nature**, v. 225, p. 758-759, 1970.

WHO, W. H. O. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. **World Health**, p. 118, 2007.

YETEIN, M. H.; HOUSSOU, L. G.; LOUGBÉGNON, T. O.; TEKA, O.; TENTE, B. Ethnobotanical study of medicinal plants used for the treatment of malaria in plateau of Allada, Benin (West Africa). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 1, p. 154-163, 2013.

ZHANG, X. P.; ZHANG, H.; SU, X. H.; HUO, C. H.; GU, Y. C.; SHI, Q.W. Chemical constituents of the plants from genus *Jatropha*. **Chemistry and Biodiversity**, v. 6, n. 12, p. 2166-2183, 2009.

APÊNDICE

APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL RELACIONADO A ESTA DISSERTAÇÃO

DESENVOLVIMENTO DE UM GEL ANTI-INFLAMATÓRIO TÓPICO EFICAZ E SEGURO CONTENDO EXTRATO DE FOLHAS DE *Jatropha gossypifolia*: RESULTADOS DE UM ENSAIO PRÉ-CLÍNICO EM CAMUNDONGOS

Jacinthia B. Xavier-Santos^{a,1}, Juliana Félix-Silva^{a,1}, Júlia G. R. Passos^a, Jacyra A. S. Gomes^a, Júlia M. Fernandes^b, Vinícius Barreto Garcia^c, Raimundo Fernandes de Araujo-Junior^c, Silvana M. Zucolotto^b, Arnóbio A. Silva-Junior^a, Matheus F. Fernandes-Pedrosa^{a,*}

^a *Laboratório de Tecnologia & Biotecnologia Farmacêutica (TecBioFar), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil*

^b *Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais Bioativos (PNBio), Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil*

^c *Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil*

Versão original publicada em inglês do manuscrito apresentado neste Capítulo:

XAVIER-SANTOS, J. B. et al. Development of an effective and safe topical anti-inflammatory gel containing *Jatropha gossypifolia* leaf extract: results from a pre-clinical trial in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 268-278, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jp.2018.09.007>.



País: Irlanda

ISSN: 0378-8741

Fator de impacto: 3,115

Qualis CAPES (Farmácia): A2

Homepage: <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-ethnopharmacology>



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jethpharm

Development of an effective and safe topical anti-inflammatory gel containing *Jatropha gossypifolia* leaf extract: Results from a pre-clinical trial in mice



Jacinthia B. Xavier-Santos^{a,1}, Juliana Félix-Silva^{a,1}, Júlia G.R. Passos^a, Jacyra A.S. Gomes^a, Júlia M. Fernandes^b, Vinícius Barreto Garcia^c, Raimundo Fernandes de Araujo-Junior^c, Silvana M. Zucolotto^b, Arnóbio A. Silva-Junior^a, Matheus F. Fernandes-Pedrosa^{a,*}

^a Laboratório de Tecnologia & Biotecnologia Farmacêutica (TecBioFar), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil

^b Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais Bioativos (PNBio), Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil

^c Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Jatropha gossypifolia

Ear edema

Topical anti-inflammatory activity

Herbal gel

Antioxidant activity

Euphorbiaceae

Bellyache bush

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) is a medicinal plant widely used in traditional medicine as an anti-inflammatory remedy. The topical use of the leaves and/or aerial parts of this plant as anti-inflammatory, analgesic, wound healing and anti-infective in several skin diseases is a common practice in many countries. The use of baths or dressings with this vegetal species is frequently reported in folk medicine.

Aim of the study: To evaluate the topical anti-inflammatory of aqueous extract from leaves of *J. gossypifolia* and to develop a safe and effective herbal gel with anti-inflammatory potential.

Material and methods: First, the topical acute anti-inflammatory activity of *J. gossypifolia* extract was evaluated in ear edema induced by single application of croton oil in mice. Then, a polaxamer-based gel containing *J. gossypifolia* extract was developed, physicochemically characterized and evaluated in the same model of inflammation to assess whether the extract incorporation in gel would affect its anti-inflammatory potential. The best formulation was then assayed in ear edema induced by multiple applications of croton oil in mice, to evaluate its chronic anti-inflammatory potential. Inflammatory parameters evaluated included edema, nitrite concentration, myeloperoxidase (MPO) activity and oxidative damage in lipids and proteins. Finally, dermal irritation/corrosion test in mice was performed to access the safeness of the developed gel. Phytochemical characterization of *J. gossypifolia* extract was performed by high performance liquid chromatography with diode array detector (HPLC-DAD) analysis.

Results: *J. gossypifolia* showed significant acute anti-inflammatory activity in ear edema model, and this activity was significantly increased when equivalent amounts of extract was applied incorporated in the developed polaxamer gels. The gels containing different amounts of extract reduced significantly the levels of edema, nitrite and MPO enzyme in mice ears, with intensity similar to the anti-inflammatory standard drug dexamethasone.

Abbreviations: 5-LOX, 5-lipoxygenase; AA, arachidonic acid; ANOVA, analysis of variance; AP-1, activating protein-1; CGEN, Brazilian Genetic Heritage Management Council; CIOMS, Council of International Organizations of Medical Sciences; CONCEA, National Council for the Control of Animal Experimentation of Brazil; COX, cyclooxygenase; DTNB, 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid); EDTA, ethylenediamine tetraacetic acid; HPLC-DAD, high-performance liquid chromatography with diode array detection; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; MAPK, mitogen-activated kinases; MDA, malondialdehyde; MPO, myeloperoxidase; NF- κ B, nuclear factor kappa B; NO, nitric oxide; PAF, platelet activating factor; PBS, phosphate buffered saline; PGE₂, prostaglandin E₂; PKC, protein kinase C; PLA₂, phospholipase A₂; ROS, reactive oxygen species; Rt, retention time; SEM, standard error of mean; SISBIO, Brazilian Biodiversity Authorization and Information System; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; TNB, thiolate; TNF, tumor necrosis factor; TPA, 12-*o*-tetra-canoilphorbol-13-acetate; UV, ultraviolet

* Correspondence to: Av. Gal. Cordeiro de Farias, s/n, Petrópolis, CEP 59012-570, Natal, RN, Brazil.

E-mail addresses: jacinthia_beatriz@hotmail.com (J.B. Xavier-Santos), julianafelix_rn@outlook.com (J. Félix-Silva), juliagabriela_23@hotmail.com (J.G.R. Passos), jacyta@hotmail.com (J.A.S. Gomes), fernandesjm@outlook.com (J.M. Fernandes), vbgiomed@gmail.com (V.B. Garcia), araujojr@cb.ufrn.br (R.F. de Araujo-Junior), szucolotto@hotmail.com (S.M. Zucolotto), arnobiosilva@ufrnet.br (A.A. Silva-Junior), mpedrosa@ufrnet.br (M.F. Fernandes-Pedrosa).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.007>

Received 17 May 2018; Received in revised form 20 August 2018; Accepted 4 September 2018

Available online 06 September 2018

0378-8741/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXOS

ANEXO A – ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

1. Coleta do material vegetal

Autorização do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SisBio):
Processo nº 35017

2. Uso científico do material vegetal e animal

Autorização do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do
Conhecimento Tradicional Associado (SisGen): Processo nº A4E8DE0 de
02/05/2018

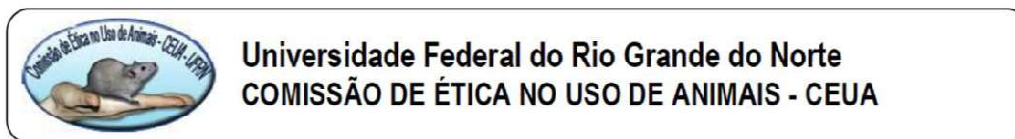
3. Uso científico de animais de experimentação

Camundongos suícos utilizados mediante aprovação da Comissão de Ética no
Uso de Animais da UFRN (CEUA-UFRN): Protocolos nº 004/2013 e nº
091.072/2017

4. Uso científico de sangue humano

Experimentos envolvendo coleta de sangue humano realizados mediante
aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio
Grande do Norte (CAAE 88074318.3000.5292).

ANEXO B – APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UFRN)



PROTOCOLO N.º 004/2013

Professor/Pesquisador: *MATHEUS DE FREITAS FERNANDES PEDROSA*

Natal (RN), 08 de novembro de 2013.

Prezado Professor/Pesquisador,


Vimos, através deste documento, informar que o projeto “ESTUDO DO POTENCIAL INIBITÓRIO DE *Jatropha gossypifolia* L. FRENTE AOS EFEITOS TÓXICOS INDUZIDOS POR VENENOS DE ANIMAIS PEÇONHENTOS”, protocolo n.º 004/2013, após análise das adequações, foi considerado **APROVADO** por esta Comissão.

Informamos ainda que, segundo o Cap. 2, Art. 13 do Regimento, é função do professor/pesquisador responsável pelo projeto a elaboração de relatório(s) de acompanhamento que deverá(ão) ser entregue(s) dentro do(s) prazo(s) estabelecido(s) abaixo:

- Relatório Final: **DEZEMBRO 2017** (30 dias após a conclusão do projeto).

Agradecemos a sua atenção e nos colocamos a disposição para eventuais esclarecimentos.

Cordialmente,


John Fontenelle Araujo
Coordenador da CEUA



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA**

Av. Salgado Filho, S/N – CEP: 59072-970 – Natal / RN
Fone: (84) 9229-6491 / e-mail: ceua@reitoria.ufrn.br



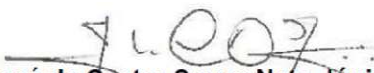
CERTIFICADO

Natal (RN), 03 de janeiro de 2018.

Certificamos que o ADENDO da proposta intitulada “**Estudo do potencial inibitório de *Jatropha gossypifolia* L. frente aos efeitos tóxicos induzidos por venenos de animais peçonhentos**”, protocolo 004/2013, sob a responsabilidade de **Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.º 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – CEUA/UFRN.

MOTIVO	Inclusão de novos experimentos
Número de animais	Aprovado em 2013: 1874 camundongos Swiss REDUÇÃO para 978 camundongos Swiss Total: 978
Vigência do Projeto	Janeiro 2019
RELATÓRIO	FEVEREIRO 2019

Informamos ainda que, segundo o Cap. 2, Art. 13, do Regimento Interno desta CEUA, é função do professor/pesquisador responsável pelo projeto a **elaboração de relatório** de acompanhamento que deverá ser entregue tão logo a pesquisa seja concluída. **O descumprimento desta norma poderá inviabilizar a submissão de projetos futuros.**


José de Castro Souza Neto Júnior
Coordenador da CEUA-UFRN



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA**

Av. Salgado Filho, S/N – CEP: 59072-970 – Natal / RN
Fone: (84) 9229-6491 / e-mail: ceua@reitoria.ufrn.br



CERTIFICADO

Natal (RN), 20 de abril de 2018.



Certificamos que a proposta intitulada “**Desenvolvimento, caracterização físico-química e avaliação da eficácia de géis a base da espécie vegetal *Ipomoea pes-caprae*: atividade anti-inflamatória e antiofídica**”, protocolo 072/2017, **CERTIFICADO nº 091.072/2017**, sob a responsabilidade de **Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.º 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovada, após adequações, pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – CEUA/UFRN.

Vigência do Projeto	Junho 2019
RELATÓRIO	JULHO 2019
Espécie/Linhagem	<i>Mus musculus</i> Swiss
Número de Animais	346
Idade/Peso	6-8 semanas / 20-30 gramas
Sexo	173 Machos e 173 Fêmeas
Origem	Biotério do Centro de Ciências da Saúde - UFRN
Manutenção	Biotério do Centro de Ciências da Saúde - UFRN

Informamos ainda que, segundo o Cap. 2, Art. 13, do Regimento Interno desta CEUA, é função do professor/pesquisador responsável pelo projeto a **elaboração de relatório** de acompanhamento que deverá ser entregue tão logo a pesquisa seja concluída. **O descumprimento desta norma poderá inviabilizar a submissão de projetos futuros.**


José de Castro Souza Neto Júnior
 Coordenador da CEUA-UFRN

ANEXO C – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP-UFRN)

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOFÍDICA DE PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO: ENFOQUE NAS AÇÕES ANTI-HEMOLÍTICA E HEMOSTÁTICA IN VITRO	
Pesquisador Responsável: Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa	
Área Temática:	
Versão: 1	
CAAE: 88074318.3.0000.5292	
Submetido em: 18/04/2018	
Instituição Proponente: Departamento de Farmácia	
Situação da Versão do Projeto: Aprovado	
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
	
Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1096906	

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER		
Informe o número do CAAE ou do Parecer:		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
<input type="text" value="88074318.3.0000.5292"/>	<input type="text"/>	
<input type="button" value="Pesquisar"/>		
<i>Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.</i>		
DETALHAMENTO		
Título do Projeto de Pesquisa:		
<input type="text" value="AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOFÍDICA DE PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO: ENFOQUE NAS AÇÕES ANTI-HEMOLÍTICA E HEMOSTÁTICA IN VITRO"/>		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
<input type="text" value="88074318.3.0000.5292"/>	<input type="text" value="2666700"/>	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
<input type="text" value="SERGIO AUGUSTO FONSECA DE ALBUQUERQUE"/>	<input type="text" value="Matheus de Freitas Fernandes Pedrosa"/>	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
<input type="text" value="02/07/2018"/>	<input type="text" value="20/12/2019"/>	<input type="text" value="Fabiana de Oliveira Yamashita"/>
<input type="button" value="Voltar"/>		