ATIVIDADE DE *Tropaeolum majus* L. SOBRE A MOBILIZAÇÃO E MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA EM MODELO DE BOLSÃO INFLAMATÓRIO

Emerson Luis Botelho Lourenço[1]
Thiago Bruno Lima Prando[4]
Deise Muniz[4]
Carla Janaina Munhoz[4]
Paulo Roberto Dalsenter[5]
Leonardo Garcia Velasquez[2]
Arquimedes Gasparotto Junior[1,3]

LOURENÇO, E. L. B.; PRANDO, T. B. L.; MUNIZ, D.; MUNHOZ, C. J.; DALSENTER, P. R.; VELASQUEZ, L. G.; GASPARTTO--JUNIOR, A. Atividade de *Tropaeolum majus* l. sobre a mobilização e migração leucocitária em modelo de bolsão inflamatório. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR,** Umuarama, v. 15, n. 3, p. 243-256, set./dez. 2011.

RESUMO: *Tropaeolum majus* L. (Tropaeolaceae) é uma importante planta medicinal conhecida popularmente no Brasil como chaguinha, capuchinha ou nastúrcio. Toda parte aérea da planta tem sido utilizada há séculos pela medicina popular. Suas folhas secas ou em infusão são usadas popularmente para o tratamento de várias doenças, incluindo processos inflamatórios. O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil da migração leucocitária em vigência de resposta inflamatória aguda, após um tratamento subcrônico com *T. majus*. Para isto, ratos *Wistar* machos foram tratados por cinco dias com três diferentes doses do extrato hidroetanólico (EHTM) obtido de *T. majus* (75, 150 e 300 mg/kg). Os animais controle receberam volume equivalente de solução salina (5,0 ml/kg) ou indometacina (5,0 mg/kg). Durante este período, os animais receberam 10 ml de ar estéril na cavidade subcutânea (*air pouch*) em três dias alternados. No quinto dia, uma hora após os tratamentos, a resposta inflamatória foi induzida com a administração de 1 ml de carragenina (solução 1%) na cavidade subcutânea, e 6 horas após, amostras de sangue e do exsudato foram coletadas para a determinação de leucócitos totais e para a realização da contagem diferencial. Os resultados demonstraram que a indometacina reduziu o número de leucócitos totais para o exsudato em aproximadamente 65%. O EHTM nas doses de 75 e 300 mg/kg também reduziram significativamente a migração destas células, com valores estimados em 23 e 40%, respectivamente. Estes resultados indicam uma possível atividade anti-inflamatória do *T. majus* neste modelo experimental, justificando, pelos menos em parte, o uso popular desta espécie.
PALAVRAS-CHAVE: *Tropaeolum majus* L. Inflamação. Migração leucocitária. Bolsão de ar inflamatório.

ACTIVITY OF *Tropaeolum majus* L. ON THE MOBILIZATION AND LEUKOCYTE MIGRATION IN AN AIR POUCH MODEL

ABSTRACT: *Tropaeolum majus* L. (Tropaeolaceae) is an important medicinal plant popularly known in Brazil as chaguinha, capuchinha or nasturtium. This species has been used for centuries in popular medicine. Dried leaves are popularly used in infusion for the treatment of various diseases, including inflammatory processes. The aim of this study was to assess the profile of leukocyte migration during an acute inflammatory response after a subchronic treatment with *T. majus*. For this purpose, male Wistar rats were treated for five days with three different doses of hydroalcoholic extract (HETM) obtained from *T. majus* (75, 150 and 300 mg/kg). Control animals received equivalent volume of saline solution (5.0 ml/kg) or indomethacin (5.0 mg/kg). During this period, the animals received 10 ml of sterile air in the subcutaneous cavity (air pouch) on three alternate days. On the fifth day, one hour after treatment, the inflammatory response was induced by administration of 1 ml carrageenan solution (1%) in the subcutaneous cavity, and 6 hours after, blood and exudate samples were collected for determination of total and differential leukocytes. The results showed that indomethacin reduced leukocyte migration in the exudates to about 65%. The HETM at doses of 75 and 300 mg/kg also significantly reduced the migration of these cells, with values of 23 and 40%, respectively. These results indicate a possible anti-inflammatory activity of *T. majus* in this experimental model, explaining, at least in part, the popular use of this species.
KEYWORDS: *Tropaeolum majus* L. Inflammation. Leukocyte migration. Air pouch.

Introdução

Historicamente, na medicina popular, diferentes grupos étnicos têm utilizado terapias alternativas para tratamento de suas doenças ou como suplemento alimentar. O uso popular de plantas medicinais por parte destes povos é creditado aos supostos efeitos benéficos e baixos níveis tóxicos que estes produtos possam conter, principalmente por serem de origem natural (LING et al., 2008).

Por outro lado, os produtos naturais têm sido reconhecidos como importantes fontes de novos medicamentos terapeuticamente efetivos, sendo que, de 520 novas drogas aprovadas entre 1983 e 1994, apro-

[1]Docente do Curso de Farmácia - Universidade Paranaense – UNIPAR, Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282, CEP 87502-210, Umuarama – PR, Brasil (emerson@unipar.br)
[2]Docente do Curso de Farmácia - Universidade Paranaense – UNIPAR, Av. Julio Assis Cavalheiro, 2000, CEP 85601-000, Francisco Beltrão – PR, Brasil (leo@unipar.br)
[3]Docente Permanente do Mestrado em Ciência Animal - Universidade Paranaense – UNIPAR, Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282, CEP 87502-210, Umuarama – PR, Brasil (gasparotto@unipar.br)
[4]Acadêmico do Curso de Farmácia - Universidade Paranaense – UNIPAR, Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282, CEP 87502-210, Umuarama – PR, Brasil (thigoligo@hotmail.com)
[5]Docente da Universidade Federal do Paraná – UFPR, Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Caixa Postal 19031, Curitiba – PR, CEP 81531-990 - Curitiba – PR, Brasil (dalsenter@ufpr.br)

ximadamente 39% foram obtidas a partir de produtos naturais ou seus derivados (FRANCISCHI, 2005).

O uso popular de plantas medicinais é amplamente difundido no mundo todo. No Brasil, acredita-se que 20% da população consomem 63% dos medicamentos disponíveis, enquanto o restante busca tratamentos alternativos (REIS; MARIOT, 2001). Neste ínterim, um estudo recente demonstrou que aproximadamente 37% da população adulta dos Estados Unidos da América utilizam medicamentos fitoterápicos (DESTRO, 2006). Da mesma forma, na África, 80% da população dependem do uso destes medicamentos, enquanto na Austrália 50% da população utiliza a medicina popular como base para tratamento das suas enfermidades, os quais representam uma alternativa frente aos elevados custos dos medicamentos sintéticos (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006; LING et al., 2008). Contudo, o uso popular ou tradicional é insuficiente para validar eticamente as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros.

Devido ao desenvolvimento de grandes laboratórios farmacêuticos e dos fármacos sintéticos, as plantas medicinais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo. Porém, observou-se nas últimas décadas a revalorização do emprego de preparações fitoterápicas. Assim, alguns grupos farmacêuticos passaram a desenvolver esforços voltados para a pesquisa e o desenvolvimento de fitoterápicos e sua produção em escala industrial, diferentemente das formas artesanais que caracterizaram os estágios iniciais de sua utilização (FERRO, 2006).

Atualmente existe um expressivo aumento nas pesquisas envolvendo produtos naturais com possível atividade anti-inflamatória (MIGUEL, 2010; ERNST, 2011; GOSSLAU et al., 2011). Segundo Francischi (2005), o objetivo primordial destes estudos não é substituir medicamentos comercializados e já registrados, mas sim aumentar a opção terapêutica no mercado farmacêutico, utilizando produtos com indicações terapêuticas complementares às medicações já existentes. Da mesma forma, esta atividade pode valorizar as tradições populares e fornecer substratos autóctones para o desenvolvimento de uma indústria farmacêutica local. Por outro lado, o fitoterápico pode representar um medicamento de fácil aceitação pelas comunidades, pois pertence ao arsenal terapêutico tradicional construído culturalmente (FARSNWORTH, 1993).

Considerando estes aspectos, o *Tropaeolum majus* L. (Tropaeolaceae) caracteriza-se por ser uma importante planta medicinal, amplamente distribuída pelo mundo, conhecida popularmente como capuchinha, chaguinha ou nastúrcio (LORENZI; MATOS, 2002). No Brasil, a espécie é amplamente cultivada nas regiões sul, sudeste e centro-oeste do país com fins ornamentais e, suas folhas, botões florais e flores, empregadas na medicina caseira, bem como para fins alimentares. Neste sentido, uma cartilha recentemente publicada pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) orienta e recomenda o cultivo desta espécie para fins alimentares e medicinais (VAZ; JORGE, 2006). Possui aroma agradável e sabor picante como o do agrião e com alto valor nutritivo, sendo particularmente rica em enxofre e consumida como salada (BOWN, 1995; PANIZZA, 1998; BOORHEM, 1999). É considerada antiescorbútica, anti-inflamatória, antisséptica, fortificante dos cabelos e no tratamento de afecções pulmonares (BOORHEM, 1999). Nos últimos anos, também vem sendo utilizada como anti-hipertensiva, antidepressiva, no combate da ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica), estafas, psoríase, eczema, escrofulose e na limpeza de pele e olhos. Seus frutos secos reduzidos a pó também são utilizados como purgante (FERREIRA; VIEIRA; ZÁRETE, 2004).

Com relação à composição química desta espécie destacam-se os glicosinolatos (benzilglicosinolatos) como a glucotropaeolina e sinalbina, além de triterpenos tetracíclicos previamente isolados de suas folhas (KJAER; MADSEN; MAEDA, 1978; LYKKESFELDT; MELLER, 1993; GRIFFITHS, 2001). Além disso, estudos fitoquímicos demonstraram a presença de ácidos graxos (ácido erúcico, ácido oléico, ácido linoléico), isotiocianato de benzila e flavonóides (isoquercitrina, quercetina e caempferol) nas folhas, flores e sementes de *T. majus* (MIETKIEWSKA et al., 2004; SANGALLI; VIEIRA; ZÁRETE, 2004; ZANETTI; MANFRON; HOELZEL, 2004).

Diversos estudos biológicos foram conduzidos com o *T. majus.* Binet (1964) mostrou que o isotiocianato de benzila possui efeito antimicrobiano em infecções do trato urinário. Picciarelli et al. (1984) e Picciarelli; Alpi (1987) relataram efeitos antineoplásicos e antioxidantes dos triterpenos presentes nesta espécie. Pintão et al. (1995) demostraram que os benzilglicosinolatos isolados do *T. majus* possuem atividade inibitória *in vitro* contra uma variedade de células tumorais humanas. De Medeiros et al. (2000) relataram atividade antitrombínica dos extratos preparados com metanol e diclorometano a partir das folhas desta espécie e Goos et al. (2006) demonstraram que uma preparação comercial (Angocin Anti-Infekt N), que contêm *T. majus* em sua formulação, apresen-

ta importante atividade antibacteriana em infecções do trato urinário. Recentemente, Gasparotto Junior et al. (2009, 2011a, 2011b) comprovaram significativa atividade diurética e hipotensora desta espécie, relacionando este efeito com a presença abundante do flavonóide isoquercitrina presente em suas folhas.

Assim, considerando o potencial farmacológico desta espécie, e de sua indicação popular no tratamento de processos inflamatórios, o presente trabalho objetivou avaliar os efeitos dos tratamentos com o extrato hidroetanólico (EHTM) obtido de *T. majus* L. sobre a capacidade de migração celular em resposta inflamatória aguda utilizando modelo de bolsão inflamatório (*air pouch*).

Materiais e Métodos

Material Vegetal

A área para cultivo e as plantas matrizes de *T. majus* foram selecionadas e identificadas pela professora doutora Ezilda Jacomassi no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Paranaense – UNIPAR (S23º47'55–W53º18'48). Atualmente um exemplar dessa espécie está catalogada sob número 2230 no herbário oficial da Universidade Paranaense (UNIPAR) campus Paranavaí (HEUP – Herbário Educacional da Universidade Paranaense).

As folhas de *T. majus* foram coletadas no Horto de Plantas Medicinais da UNIPAR (Universidade Paranaense) em março de 2007, no período da manhã. O material vegetal foi seco em estufas com circulação forçada de ar à 37ºC por cinco dias. Após a secagem, o material foi submetido à pulverização. A pulverização foi realizada em triturador industrial (Vithory TR002), e em seguida, o material foi acondicionado em sacos duplos, de polietileno na parte interna e de papel *kraft* na parte externa, até o preparo dos extratos brutos.

Preparação do extrato bruto

Os extratos hidroalcoólicos (etanol/água 9:1) (GASPAROTTO JUNIOR et al., 2009) obtidos a partir de álcool de cereais, foram preparados na proporção de 100 g da droga vegetal pulverizada a cada 1000 mL de solvente. A extração foi realizada por maceração à temperatura ambiente (PRISTA; CORREIA; MORGADO, 1975), inicialmente por 48 horas e posteriormente até esgotamento. Os extratos hidroalcoólicos (EHTM) obtidos foram filtrados e concentrados à pressão reduzida em evaporador rotatório (Fisatom 801), com temperatura entre 50-55ºC. Após a eliminação total do solvente orgânico, o extrato concentrado foi separado em alíquotas e liofilizado.

Animais

Os animais utilizados foram ratos (*Ratus norvegicus*) machos, da variedade *Wistar*, adultos jovens (± 12 semanas), fornecidos pelo Biotério da Universidade Paranaense (UNIPAR) campus Umuarama. Do período da chegada dos animais até o início do experimento, estes foram mantidos em biotério e tiveram livre acesso à ração e à água. A temperatura ambiente foi mantida em 22 ± 2°C, com ciclo claro/escuro de 12 horas. Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR (protocolo n° 15475/2009).

Avaliação da Atividade Anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória foi determinada seguindo o protocolo de Edwards; Sedwick; Willoughby (1981) com pequenas modificações. Inicialmente os animais foram separados em cinco grupos de cinco ratos cada grupo. Antes dos tratamentos, todos os animais foram submetidos a uma coleta sanguínea por punção do plexo orbital com auxílio de capilares de vidro com EDTA sob anestesia com tiopental sódico (50 mg/kg; i.p.). Após esse procedimento, os animais dos grupos controle receberam 5 ml/kg de água destilada (grupo 1, controle negativo) e 5 mg/kg de indometacina (grupo 2, controle positivo). Outros três grupos de ratos receberam, respectivamente, baseados em experimentos prévios (GASPAROTTO JUNIOR et al., 2009, 2011b), 75, 150 e 300 mg/kg do EHTM, sendo classificados como grupos 3, 4 e 5. Os tratamentos foram realizados por gavagem, durante cinco dias, onde a dose/dia foi fracionada de 12 em 12 horas. Durante o período de tratamento todos os animais receberam 10 ml de ar estéril na cavidade subcutânea do dorso, em três dias alternados, com o objetivo de formar um bolsão de ar (*air pouch*). Após o quinto dia, os animais foram submetidos a uma segunda coleta sanguínea e receberam 1 ml de carragenina (1%) no bolsão de ar previamente formado. Seis horas após a administração da carragenina, foi realizada uma terceira coleta sanguínea e, em seguida, a cavidade constituída pelo bolsão de ar foi lavada com um volume de 10 ml de solução tampão fosfato (PBS) heparinizada (5 UI/ml). O exsudato foi coletado por aspiração com auxílio de pipeta *Pasteur* plástica e centrifugado a 1500 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi desprezado e o precipitado ressuspendido em 1 ml de PBS. A contagem dos leucócitos totais presentes no exsudato foi realizada com auxílio de uma câmara de *neubauer*. As análises das

amostras sanguíneas para a contagem de leucócitos totais e diferencial foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas - UNIPAR.

Análises Estatísticas

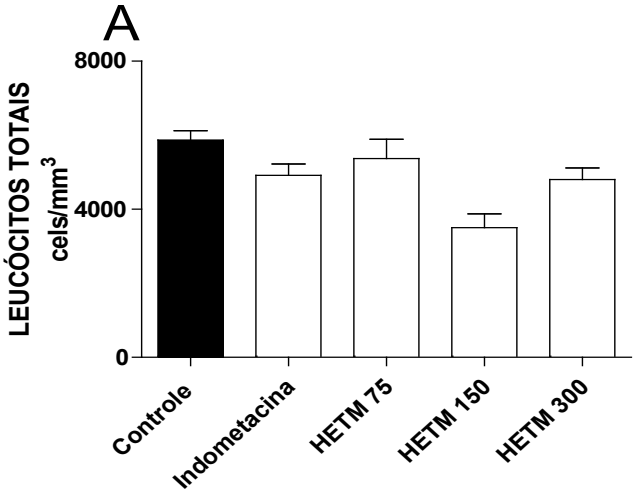
Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) de cinco experimentos. A significância estatística foi determinada por meio de análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Bonferroni. Foram considerados estatisticamente significativos valores de *p* inferiores a 0,05. Os gráficos foram confeccionados e a análise estatística realizada utilizando o programa *GraphPad Prism* 5.0 versão para *Windows* (*GraphPad Software*, San Diego, Califórnia, E.U.A.).

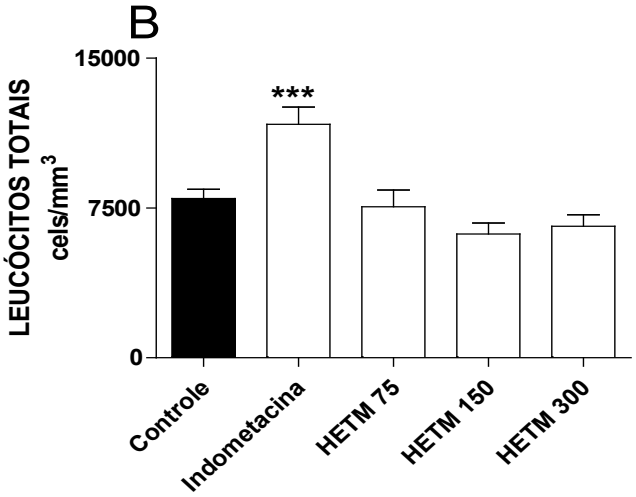
Resultados

Avaliação do número de leucócitos totais circulantes (sangue) antes do tratamento (A), após tratamento(B) e após a indução do processo inflamatório(C).

Na Figura 1A pode ser observado o perfil dos leucócitos circulantes dos animais utilizados neste protocolo experimental. Os dados plotados fornecem indícios valiosos de que estes animais se encontravam sadios, sem alterações significativas antes do início dos experimentos.

A Figura 1B mostra que o tratamento com a indometacina induziu um aumento de 55 ± 5% na quantidade de leucócitos circulantes, quando comparado com os animais controle. Porém, após a indução da resposta inflamatória (Figura 1C) este aumento não foi significativamente diferente dos animais não tratados. As figuras 1A-C mostram que os tratamentos realizados com o EHTM não acarretaram alterações significativas na quantidade total de leucócitos circulantes, antes e após os tratamentos, bem como após a indução do processo inflamatório.





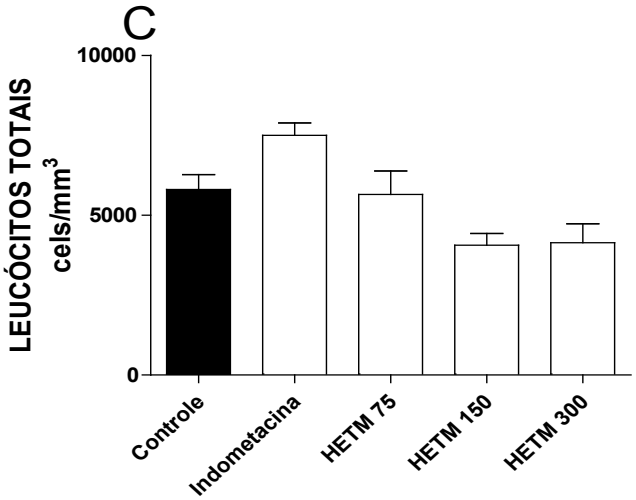


Figura 1: Efeitos dos tratamentos com a indometacina (5 mg/kg) e com o HETM em diferentes doses (75, 150 e 300 mg/kg) sobre a mobilização total de leucócitos. A figura 1A mostra as coletas de sangue realizadas antes do início dos tratamentos. Na figura 1B as coletas foram realizadas ao final dos tratamentos e antes a indução do processo inflamatório. A figura 1C mostra as coletas realizadas após a indução do processo inflamatório. Cada barra representa a média de cinco animais e as linhas verticais mostram os E. P. M. Asteriscos denotam os níveis de significância com relação ao grupo controle. ***$p < 0.001$ (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).
Avaliação do número de neutrófilos totais circulantes (sangue) antes do tratamento (A), após tratamento(B) e após a indução do processo inflamatório(C)

Na figura 2A, a contagem de neutrófilos evidencia o perfil celular dos animais utilizados, com o objetivo de garantir que estes se encontravam sem alterações celulares significativas. O tratamento com a indometacina promoveu um aumento estatisticamente significante (87 ± 8%) no total de neutrófilos circulantes, quando comparados com os animais controle. Nenhum dos tratamentos realizados com os extratos obtidos de *T. majus* promoveu alterações significativas na contagem global de neutrófilos circulantes (Fig. 2A-C).

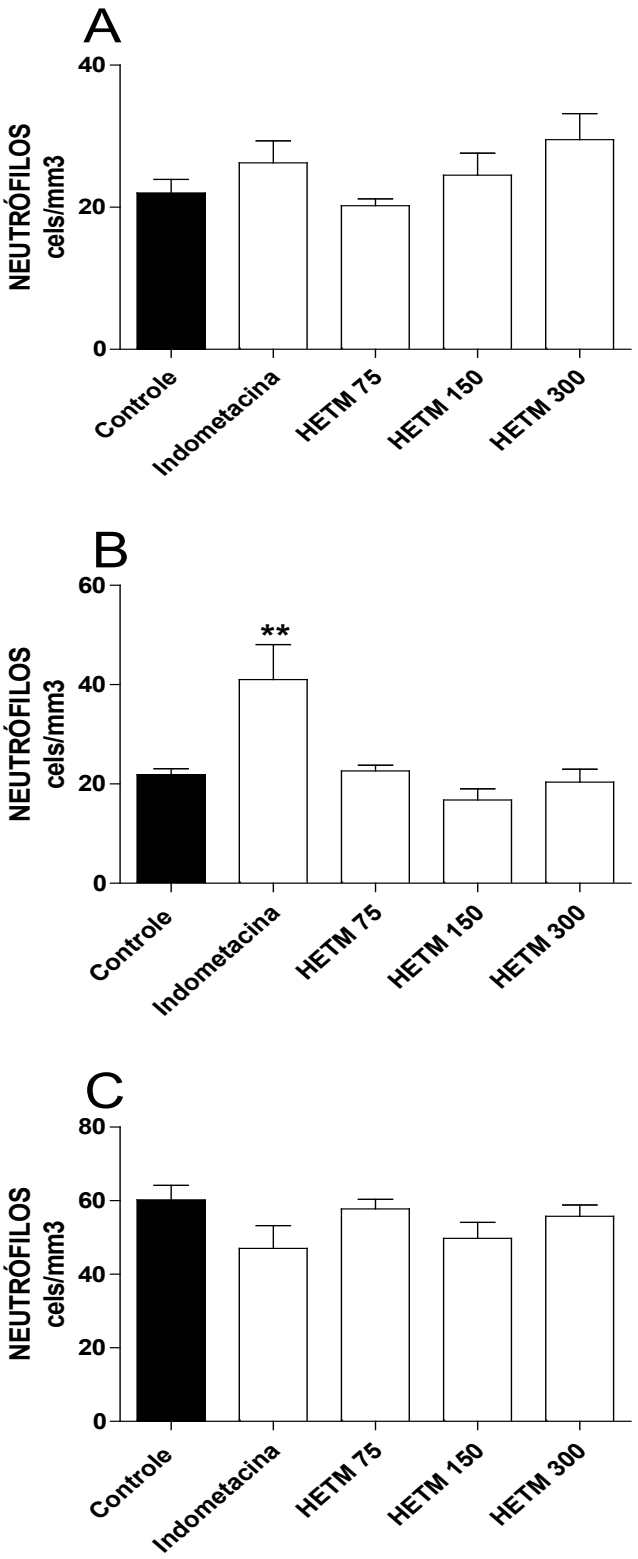


Figura 2: Efeitos dos tratamentos com a indometacina (5 mg/kg) e com o HETM em diferentes doses (75, 150 e 300 mg/kg) sobre a mobilização total de neutrófilos. A figura 2A mostra as coletas de sangue realizadas antes do início dos tratamentos. Na figura 2B as coletas foram realizadas ao final dos tratamentos e antes a indução do processo inflamatório. A figura 2C mostra as coletas realizadas após a indução do processo inflamatório. Cada barra representa a média de cinco animais e as linhas verticais mostram os E. P. M. Asteriscos denotam os níveis de significância com relação ao grupo controle. $^{**}p < 0.01$ (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni). Avaliação do número total de leucócitos presentes no exsudato após indução do processo inflamatório

Por meio da comparação entre as figuras 3A-B observamos que os animais controle apresentaram um número elevado de leucócitos totais tanto no sangue periférico quanto no exsudato. A indometacina (droga anti-inflamatória clássica) e o EHTM nas doses de 75 e 300 mg/kg apresentaram um número de leucócitos totais superior no sangue periférico quando comparado ao do exsudato. Analisando apenas o exsudato inflamatório, foi verificado uma redução de 65 ± 3% no número de leucócitos totais dos animais tratados com a indometacina, e de 23 ± 4% e 40 ± 3% nos animais que receberam o EHTM nas doses de 75 e 300 mg/kg, respectivamente, quando comparados ao grupo controle.

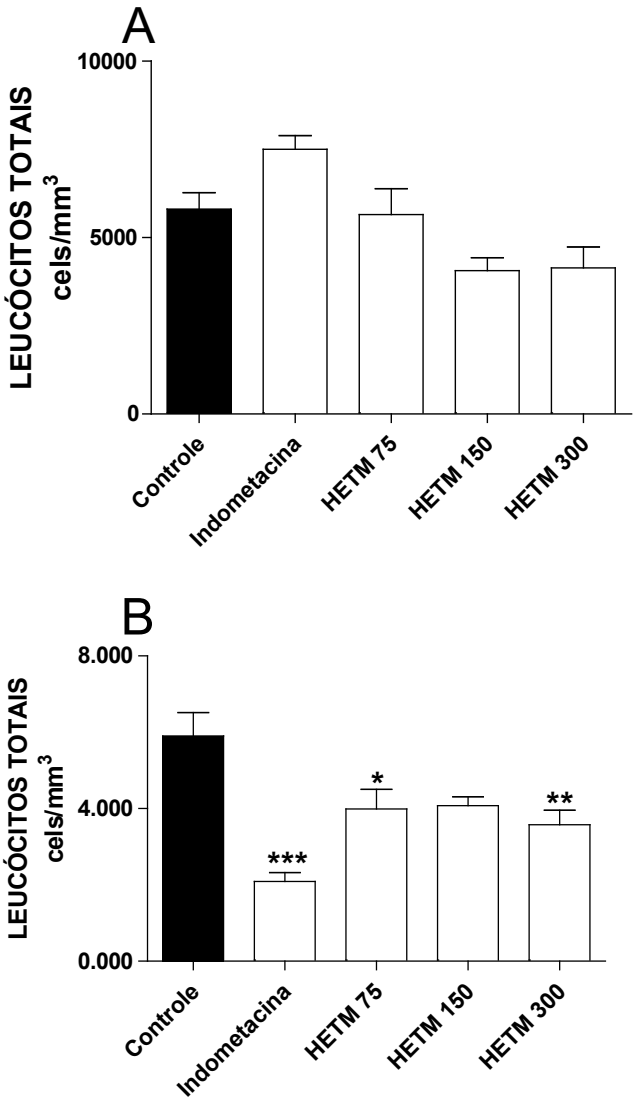


Figura 3: Efeitos dos tratamentos com a indometacina (5 mg/kg) e com o EHTM em diferentes doses (75, 150 e 300 mg/kg) sobre o número total de neutrófilos no sangue periférico (A) e no exsudato (B). Cada barra representa a média de cinco animais e a linha vertical mostra o erro padrão da média. * denotam os níveis de significância com relação ao grupo controle. $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$ e $^{***}p < 0.01$ (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).

Discussão

Apesar de diversos relatos etnobotânicos sobre a utilização de *T. majus* com agente anti-inflamatório, principalmente em casos de asma brônquica (BOORHEM, 1999; FERRO, 2006), nenhum trabalho até o presente foi publicado amparando este uso popular através de ensaios farmacológicos. Desta forma, neste trabalho, foi evidenciado pela primeira vez que o uso deste produto natural pode interferir com os processos de migração celular que caracteristicamente ocorre em processos inflamatórios agudos, e neste caso, alterando a resposta inflamatória.

Nos últimos anos diversos produtos naturais, têm sido alvo de novas pesquisas, objetivando o desenvolvimento de drogas anti-inflamatórias, e frequentemente, utilizando como ferramenta experimental o modelo de bolsão inflamatório (*air pouch*). Da mesma forma, em sua maioria, revisões de literatura sobre o tema discutem que produtos naturais que afetam o início ou a evolução da inflamação apresentam-se como potenciais candidatos na prevenção ou tratamento de diferentes processos inflamatórios. (MIGUEL, 2010; ERNST, 2011; GOSSLAU et al., 2011).

A inflamação é um processo dinâmico decorrente de uma série de mecanismos, tais como injúria tecidual e infecções por micro-organismos. As respostas de defesas inflamatórias são geralmente benéficas, agindo para limitar a sobrevivência e proliferação dos patógenos invasores, promovendo a sobrevivência do tecido, reparo e recuperação, além de conservar a energia do organismo. O importante é não perder de vista o fato de que a resposta inflamatória é um mecanismo de defesa e não, por si mesmo, uma doença. O resultado normal da resposta é a cura, com ou sem cicatriz, ou uma inflamação crônica se o agente patogênico persistir. Geralmente essa resposta entra em ação para proteger-nos, mas ocasionalmente ela se descontrola, levando ao desenvolvimento de um espectro de doenças inflamatórias, e são nessas circunstâncias que precisamos recorrer à terapia com fármacos para atenuar ou abolir a resposta inflamatória (GOMES-LEAL, 2002; RANG et al., 2007).

Geralmente, os processos pró-inflamatórios são regulados por uma série equivalente de processos anti-inflamatórios teciduais. Neste sentido, há o envolvimento de várias etapas, com o objetivo maior de recrutar populações celulares distintas, capazes de eliminar o agente causal, com concomitante reparo do tecido lesado (ABBAS; JANEWAY, 2000; GOMES-LEAL, 2002). Em um processo inflamatório agudo observa-se uma direta participação de diferentes tipos celulares, tais como neutrófilos, macrófagos, linfócitos, entre outros. Habitualmente, as primeiras células a chegar ao parênquima lesado são os neutrófilos, e subsequente, os macrófagos teciduais (ABBAS; JANEWAY, 2000; GOMES-LEAL, 2002). Inicialmente, os neutrófilos circulantes no sangue periférico aproximam-se da parede vascular estimulados por mediadores da inflamação liberados na área de lesão, passando a ocupar uma posição mais periférica. Em seguida, tornam-se transitoriamente aderidos ao endotélio e atravessam a parede do vaso. Após este processo (diapedese), continuam a migrar em direção ao foco inflamatório pelo processo de quimiotaxia, com o objetivo maior de eliminar o agente causal e restabelecer o tecido lesado (DEKKER; SEGAL, 2000).

A aderência dos neutrófilos no endotélio vascular configura-se em um processo fundamental ao início da resposta inflamatória. Esse processo é iniciado e mantido por interações dos leucócitos circulantes (neutrófilos) com o endotélio vascular, mediado por moléculas de adesão específicas (BOLDT et al., 1995). Um tipo bastante comum de moléculas de adesão são as selectinas, que contribuem diretamente na adesão destas células ao endotélio vascular, e consequentemente, na cascata de eventos que levam a inflamação. A interação das selectinas com seus ligantes resulta num declínio dramático da velocidade dos neutrófilos, o que permite que as proteínas conhecidas como integrinas promovam ligamentos firmes dos neutrófilos com o endotélio. No mesmo sentido, as moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) também podem apresentar papel central neste processo (BEVILAQUA et al., 1994; LAWSON et al., 1999).

Além de favorecer a migração dos neutrófilos para os tecidos, o processo de aderência destas células ao endotélio pode acarretar uma auto-ativação e juntamente com os macrófagos teciduais liberar vários mediadores inflamatórios, entre eles, as citocinas TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10. Geralmente, esta liberação é benéfica para a defesa do hospedeiro, mas seus altos níveis podem provocar danos locais ou sistêmicos (BENJAMIM, 2001). Considerando as diversas citocinas liberadas, a IL-6 é considerada como um mediador fundamental em diversas etapas da inflamação (GALLUCCI et al., 2000). Dentre os vários efeitos pró-inflamatórios que lhe são atribuídos, os intimamente relacionados ao processo de reparo são, na etapa mais tardia, a indução mitótica de queratinócitos e, na fase mais precoce, os seus efeitos quimioatrativos sobre neutrófilos (SATO et al., 1999).

Apesar de sua característica reparadora, quando exacerbada, a reação inflamatória pode ser potencialmente prejudicial. Nessa situação, se faz necessário o uso de fármacos com atividade antiinflamatória, os quais irão interferir em uma ou mais etapas da cascata de eventos que caracterizam a resposta inflamatória, particularmente, aquelas que se relacionam com os mecanismos de adesão e migração dos leucócitos (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994). Neste sentido, drogas antiinflamatórias clássicas como a indometacina ou a dexametasona, apresentam um característico efeito inibidor sobre a migração leucocitária para o foco de uma lesão inflamatória.

Sabe-se que quando um agente patogênico inicia uma injúria tecidual, existe um aumento expressivo na produção de ácido aracdônico. Este aumento, condicionado a uma maior atividade da enzima araquidonato cicloxigenase (COX) propicia uma elevada produção de autacóides locais pró-inflamatórios; entre eles as prostaglandinas e tromboxanos, que exercem papel central no aumento da permeabilidade vascular, e consequentemente no extravasamento leucocitário para o foco de uma lesão inflamatória. Portanto, considerando que drogas antiinflamatórias clássicas como a indometacina são caracteristicamente inibidoras não seletivas da COX, acredita-se que os efeitos observados neste trabalho podem ser decorrentes desta atividade (VANE, 1971; DI ROSA; PAPADIMITRIOU; WILLOUGHBY, 1971).

Considerando esse aspecto, diversos produtos naturais que possuem em sua constituição química compostos polifenólicos similares aos encontrados em *T. majus* apresentaram atividade anti-inflamatória característica de inibidores clássicos da COX. Recentes estudos evidenciaram que extratos obtidos de *Alstonia scholaris*, *Hyptis pectinata* Poit e *Gochnatia polymorpha* ssp. *floccosa* produziram importante efeito anti-inflamatório em modelo de bolsão de ar inflamatório e, além disso, avaliações "*in vitro*" podem relacionam esta atividade com a inibição da COX ou com uma alteração na produção de citocinas, tais como o TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 ou IL-10 (SHANG et al., 2010; PIORNEDO et al., 2011; RAYMUNDO et al., 2011).

Apesar da elevada eficácia dos agentes antiinflamatórios clássicos, essas drogas apresentam diversos efeitos adversos, entre eles distúrbios gastrintestinais e da coagulação sanguínea (RANG et al., 2007). Neste sentido, o desenvolvimento de fármacos que efetivamente apresentem efeitos farmacológicos similares as drogas convencionais, e evidentemente, menores incidência de efeitos adversos seriam extremamente úteis. Considerando o grande apelo popular do uso de produtos naturais, este agentes, atualmente se apresentam como potenciais candidatos. Assim, se observarmos os expressivos efeitos que os extratos obtidos de *T. majus* apresentaram sobre a migração leucocitária neste modelo experimental, abre-nos perspectivas de que este produto natural possa efetivamente apresentar efeitos significativamente importantes sobre um processo inflamatório. Estudos posteriores serão necessários a fim de comprovar a eficácia deste produto natural e investigar possíveis mecanismos envolvidos na redução da migração leucocitária observada neste modelo experimental.

Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que o EHTM nas doses 75 e 300 mg/kg apresentam um importante efeito inibidor sobre a migração leucocitária para o foco da lesão inflamatória induzida pela carragenina. Os dados observados sugerem que o *T. majus* pode interferir diretamente com a etapa inicial de uma resposta inflamatória, apresentando possivelmente, uma atividade moduladora neste processo.

Referências

ABBAS, A. K.; JANEWAY JUNIOR, C. A. Immunology: improving on Nature in the Twenty-First Century. **Cell**, 2000. v. 100, p. 129-138.

BENJAMIN, C. F. Atualizações sobre mediadores e modelos experimentais em sepse. **Medicina Ribeirão Preto,** v. 34, p. 18-26, 2001.

BEVILAQUA, M. P. et al. Endothelial leukocyte adhesion molecules in human disease. **Annual Review of Medicine,** n. 45, p. 361-78, 1994.

BINET, L. A biologist physician in the country. **Biology and Medicine Journal,** v. 53, n. 1, p. 5-28, 1964.

BOLDT, J. et al. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. **Anesthesia & Analgesia,** v. 81, p. 1129-1235, 1995.

BOORHEM, R. L. **Reader's Digest - segredos e virtudes das plantas medicinais**. Rio de Janeiro: Reader's Digest Brasil, 1999.

BOWN, D. **The herb Society of América – encyclopedia of herbs & their uses**. New York: Dorling Kindersley Publishing, 1995.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Pathologic basis of disease**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. 1439 p.

DE MEDEIROS, J. M. et al. Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 72, n. 1-2, p. 157-165, 2000.

DEKKER, L. V.; SEGAL, A. W. Signals to move cells. **Science,** v. 287, n. 11, p. 982-984, 2000.
DESTRO, M. W. B. Estudo da utilização no pré-operatório de medicamentos ou drogas fitoterápicas que alteram a coagulação sangüínea**. Revista Colégio Brasileiro Cirurgia,** v. 33, n. 2, p. 107-111, 2006.

DI ROSA, M.; PAPADIMITRIOU, J. M.; WILLOUGHBY, D. A. A. Histophathological and pharmacological analysis of the mode of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Journal of Pathology,** v. 105, n. 4, p. 239-256, 1971.

EDWARDS, J. C.; SEDWICK, A. D.; WILLOUGHBY, D. A. The formation of a structure with the features of synovial Lining by subcutaneous injection of air: in vivo tissue culture system. **The Journal of Pathology,** v. 134, n. 2, p. 147-156, 1981.

ERNST, E. Herbal medicine in the treatment of rheumatic diseases. **Rheumatic Disease Clinics of North America,** v. 37, n. 1, p. 95-102, 2011.

FARNSWORTH, N. R. Ethnopharmacology and future drug development: the North American experience. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 38, n. 2-3, p. 145-152**,** 1993.

FERREIRA, R. B. G.; VIEIRA, M. C.; ZÁRETE, N. A. H. Análise de crescimento de *Tropaeolum majus* 'jewel' em função de espaçamentos entre plantas. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais,** v. 7, n.1, p. 57-66, 2004.

FERRO, D. **Fitoterapia**: conceitos clínicos. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 410.

FRANCISCHI, J. N. **A farmacologia em nossa vida.** Belo Horizonte: UFMG. 2005. 137 p.

GALLUCCI, R. M. et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. **The FASEB Journal,** v. 14, p. 2525-2531, 2000.

GASPAROTTO JUNIOR, A. et al.
Natriuretic and diuretic effects of tropaeolum majus (Tropaeolaceae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology,** n. 122, p. 517-522, 2009.

_____. Diuretic and potassium-sparing effect of isoquercitrin-An active flavonoid of Tropaeolum majus L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 210-215, Mar. 2011.

_____. Antihypertensive effects of isoquercitrin and extracts from Tropaeolum majus L.: Evidence for the inhibition of angiotensin converting enzyme. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 134, n. 2, p. 363-372, Mar. 2011.

GOMES-LEAL, W. **Inflamação aguda, resposta Glial e degeneração axonal em um modelo de excitotoxicidade na medula espinhal**. 2002. 197 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas - Área de concentração em Neurociências) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

GOOS, K. H. et al. Efficacy and safety profile of a herbal drug containing nasturtium herb and horseradish root in acute sinusitis, acute bronchitis and acute urinary tract infection in comparison with other treatments in the daily practice/results of a prospective cohort study. **Arzneimittelforschung,** v. 56, n. 3, p. 249-257, 2006.

GOSSLAU, A. et al. The importance of natural product characterization in studies of their anti-inflammatory activity. **Molecular Nutrition & Food Research,** v. 55, n. 1, p. 74-82, 2011.

GRIFFITHS, D. W. Identification of glucosinolates on the leaf surface of plants from the Cruciferae and other closely related species. **Phytochemistry,** n. 57, p. 693–700, 2001.

KJAER, A.; MADSEN, J. O.; MAEDA, Y.
Seed volatiles within the family Tropaeolaceae. **Phytochemistry,** n. 17, p. 1285-1287, 1978.

LAWSON, C. et al. Ligation of ICAM-1 on endothelial cells leads to expression of VCAM-1 via a nuclear factor-kappaB-independent mechanism. **The Journal of Immunology,** v. 162, p. 2990-2996, 1999.

LING. S. et al. Effects of four medicinal herbs on human vascular endothelial cells in culture. **International Journal of Cardiology,** v. 128, p. 350-358, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil**: nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum, 2002. p. 129-473.

LYKKESFELDT, J.; MELLER, B. L. Synthesis of Benzylglucosinolate in *Tropaeolum majus* L. **Plant Physiology,** n. 102, p. 609-613, 1993.

MIETKIEWSKA, E. et al. Seed-Specific Heterologous Expression of a Nasturtium FAE Gene in Arabidopsis Results in a Dramatic Increase in the Proportion of Erucic Acid. **Plant Physiology,** v. 1, n. 136, p. 2665–2675, 2004.

MIGUEL, M. G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. **Molecules,** v. 15, n. 12, p. 9252-9287, 2010.

PANIZZA, S. **Plantas que curam (cheiro de Mato)**. 3. ed. São Paulo: IBRASA, 1998.

PICCIARELLI, P.; ALPI, A. Embryo-suspensor of *Tropaeolum majus*: Identification of gibberellin A_{63}. **Phytochemistry,** v. 26, n. 2, p. 329-330, 1987.

PICCIARELLI, P. et al. Gibberellin-like activity in suspensors of *Tropaeolum majus* L. and *Cytisus laburnum* L. **Planta**, v. 162, n. 6, p. 566-568, 1984.

PINTÃO, A. M. et al. In vitro and in vivo antitumor activity of benzyl isothiocyanate: a natural product from Tropaeolum majus. **Planta Medica,** v. 61, n. 3, p. 233-236, 1995.

PIORNEDO, R. dos R. et al. Anti-inflammatory activity of extracts and 11,13-dihydrozaluzanin C from Gochnatia polymorpha ssp. floccosa trunk bark in mice. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 133, n. 3, p. 1077-1084, 2011.

PRISTA, L. N.; CORREIA, A. A.; MORGADO, R. **Técnica farmacêutica e farmácia Galênica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian,1975. v. 1. p. 1220.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Tradução de Raimundo Rodrigues Santos e outros. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 829 p.

RAYMUNDO, L. J. et al. Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities of the Hyptis pectinata (L.) Poit essential oil. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 134, n. 3, p. 725-32, 2011.

REIS, M. S.; MARIOT, A. Diversidade natural e aspectos agronômicos de plantas medicinais. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 3. ed. Florianópolis: UFC, 2001. p. 41-62.

SANGALLI, A.; VIEIRA, M. C.; ZÁRATE, N. A. H. Resíduos orgânicos e nitrogênio na produção de biomassa da capuchinha (*Tropaeolum majus* L.) 'jewel'. **Ciência e Agrotecnologia,** v. 28, n. 4, p. 831-839, 2004.

SATO, M. et al. In vivo introduction of the interleukin 6 gene into human keratinocyte: induction of epidermal proliferation by the fully spliced form of interleukin 6, but, not by the alternatively spliced form. **Archives of Dermatological Research,** v. 291, p. 400-404, 1999.

SHANG, J. H. et al. Pharmacological evaluation of Alstonia scholaris: anti-inflammatory and analgesic effects. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 129, n. 2, p. 174-181, 2010.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas,** v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.

VANE , J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature**, v. 231, p. 232-235, 1971.

VAZ, A. P. A.; JORGE, M. H. A. Capuchinha. In: EMBRAPA (Ed.). **Plantas medicinais codimentares e aromáticas**. Corumbá: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2006.

ZANETTI, G. D.; MANFRON, M. P.; HOELZEL,

S. C. S. Análise morfo-anatômica de *Tropaeolum majus* L. (Tropaeolaceae). **Iheringia. Série Botânica,** v. 2, n. 59, p. 173-178, 2004.

Recebido em: 22/05/2011
Aceito em: 20/06/2011
Received on: 22/05/2011
Accepted on: 20/06/2011