

ATIVIDADE ANTITUMORAL E POTENCIAL CARDIOPROTETOR DA *Pereskia aculeata*

Lucas Gheller Machado¹; Ana Paula Weber²; Heber Amilcar Martins³; Aline Rosa Marosti⁴

^{1,2}Acadêmicos do Curso de Medicina, Universidade Cesumar - UNICESUMAR, Maringá/PR. Bolsistas PIBIC^{MED}/ICETI-UniCesumar.
lucas2inter@hotmail.com, anapaulaweber21@hotmail.com

^{3,4}Orientadores, Doutores, Docentes do Curso de Medicina, UNICESUMAR, heber.martins@docentes.unicesumar.edu.br,
aline.marosti@unicesumar.edu.br

RESUMO

O objetivo da presente pesquisa é avaliar o potencial efeito protetor de um extrato hidroetanólico de *Pereskia aculeata* a 5%, planta popularmente conhecida como ora-pro-nobis, contra os danos provocados pela caquexia do câncer no tecido cardíaco. Para tanto, foram utilizados 24 corações de ratos machos adultos jovens da linhagem Wistar, divididos em quatro grupos experimentais: (1) controle; (2) controle tratado com *Pereskia aculeata* 5%; (3) tumor de Walker-256, e (4) tumor de Walker-256 tratado com *Pereskia aculeata* 5%. Os órgãos previamente coletados e tratados para a rotina histopatológica, foram submetidos a técnica de coloração por Hematoxilina-Eosina (HE), sendo subsequentemente analisados quanto ao seu aspecto morfológico. Desse modo, por meio da pesquisa experimental, é esperado que se seja verificado o potencial efeito protetor do extrato bruto da *P. aculeata*, uma vez que suas propriedades farmacológicas podem resultar no desenvolvimento de um fitoterápico eficaz na prevenção e tratamento dos efeitos lesivos da síndrome de caquexia no câncer e, assim, proporcionar uma terapêutica com baixos efeitos colaterais e alta acessibilidade.

PALAVRAS-CHAVE: Caquexia; Planta Medicinal; Efeito Terapêutico.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com os estudos de Filho e Yunes (1998), o uso de plantas medicinais, quando aliado aos tratamentos convencionais, surge como uma alternativa para potencializar o efeito terapêutico, contribuindo para a redução dos efeitos adversos e aumento da acessibilidade ao tratamento. Tais medidas são imprescindíveis para promover a redução de custos na terapêutica de doenças, principalmente as de custo elevado, como o câncer (TCU, 2019). Diante desse cenário, é imprescindível inferir que o câncer é o principal problema global de saúde pública e esse fato se justifica pelos 18 milhões de novos casos de câncer no mundo e 9,6 milhões de óbitos esperados, de acordo com a última estimativa mundial realizada em 2018 (INCA, 2019).

O uso de plantas como instrumento terapêutico é paralelo ao desenvolvimento da história da humanidade, visto que 25% dos fármacos prescritas no mundo são de origem vegetal. Além disso, considerando o fato de que são conhecidas 250-500 mil espécies de plantas no mundo, é importante destacar que apenas 5% delas têm sido estudadas fitoquimicamente (CARVALHO, 2002). Nesse viés, faz-se necessário enfatizar que, além de a Organização Mundial da Saúde (OMS) apoiar a fitoterapia por considerá-la uma prática da medicina tradicional, no Brasil os fitoterápicos também são classificados como medicamentos, de acordo com a Portaria nº 6/1995 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Resolução-RDC nº 17/2000 (BRASIL, 1995; BRASIL, 2000). Partindo desse pressuposto, a espécie *Pereskia aculeata* emerge como uma planta com potencial promissor no espectro medicinal por sua utilidade farmacológica. A planta é encontrada em uma grande faixa do território brasileiro, desenvolve-se em vários tipos de solo por sua característica rústica e perene, pertencendo à subfamília *Pereskioideae* e à família *Cactaceae* (TURRA et al., 2007; DUARTE; HAYASHI, 2005; ROSA; SOUZA, 2003).

Segundo Gronner, Silva e Maluf (1999), essa planta é útil para amenizar os processos inflamatórios e recuperar a pele perante queimaduras, além de possuir atividade expectorante e antissifilítica. Em estudos recentes realizados com *Pereskia*

aculeata, foram satisfatórios os resultados obtidos, pois se observou que a aplicação de extrato bruto da mesma em feridas cutâneas em ratos, do ponto de vista macroscópico, indicou uma certa eficácia, demonstrando macroscopicamente que o Grupo *Pereskia aculeata* apresentou melhor efeito cicatricial (SARTOR et al., 2010). Em outro estudo de ação cicatrizante, utilizou-se de uma pomada contendo extrato de *P. aculeata*, o qual apresentou uma melhor cicatrização com relação ao controle (BARROS et al., 2010). Finalmente, em outro estudo, o tratamento restabeleceu a mucosa intestinal dos animais com tumor de Walker tratados com *Pereskia aculeata* (SANTOS FILHO, 2016).

Considerando que as atividades cicatrizante, anti-inflamatória e antioxidante do extrato bruto de ora-pró-nóbis foram observados em estudos previamente realizados nos laboratórios da Universidade Unicesumar – UniCesumar (SANTOS FILHO, 2016), o presente estudo pretende analisar o possível efeito cardioprotetor da *Pereskia aculeata*, sobre o dano tecidual promovido pela caquexia do câncer. Desse modo, esse trabalho sustenta a premissa de que os produtos naturais, neste caso a *Pereskia aculeata*, possuem um potencial farmacológico cientificamente pouco estudado, assim, a finalidade desta pesquisa é obter dados fundamentais e inovadores para publicação, otimizando a terapêutica e contribuindo com o avanço da ciência.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O Comitê de Bioética Animal do Cesumar (COBAC) sob o parecer nº 014/2014 aprovou todos os procedimentos metodológicos descritos abaixo. O protocolo de experimentos utilizados para a indução do tumor, a obtenção dos órgãos, assim como, o tratamento dos animais ocorreu no ano de 2016. Os órgãos foram fixados em solução de formol tamponado a 10% por 6 horas e armazenados em etanol etílico a 70° GL, controlando as condições de temperatura, umidade e luminosidade (SANTOS FILHO, 2016).

Foram coletadas amostras da *Pereskia aculeata* no horto da Universidade Estadual de Maringá (UEM), registrando-se local, data e horário. A maceração sucessiva a frio com etanol 95% concentrado à pressão reduzida e liofilizado foi o método utilizado para elaborar o extrato bruto por meio de folhas secas trituradas.

Após 50 dias, foram transferidos para o Biotério Setorial do Departamento de Ciências Morfológicas (DCM/UEM) e foram alojados em caixas de polipropileno com dimensões de 40 x 33 x 17 cm (comprimento, largura e altura), contendo bebedouro e comedouro e mantendo as condições adequadas de temperatura ambiente ($22^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) e iluminação (ciclo 12 horas claro/12 horas escuro). Aos 54 dias de idade, após a adaptação ao novo ambiente, foram disponibilizados para o período experimental, o qual durou 14 dias, sendo distribuídos aleatoriamente entre quatro grupos, contendo 6 em cada, de acordo com os tratamentos que foram submetidos.

O grupo C foi composto por animais controle; o grupo CP consistiu em animais controle tratados com *Pereskia aculeata* 5%; o grupo TW envolveu animais portadores de tumor de Walker-256 tratados com veículo e o grupo TWP foi composto por animais portadores de tumor de Walker-256 tratados com *Pereskia aculeata* 5%.

Os ratos dos grupos TW e TWP foram inoculados com uma suspensão de células tumorais Walker-256 ($8,0 \times 10^7$ células tumorais viáveis em 0,5 mL em tampão fosfato salino (PBS) 16,5 mM, pH 7,5 por animal) injetado no flanco direito traseiro. Os animais do grupo controle foram inoculados com PBS 16,5 mM, pH 7,5 no mesmo local (GUARNIER et al., 2010). Além disso, todos os grupos receberam ração padrão balanceada Nuvilab (Nuvital, Colombo, PR, Brasil). Os animais dos grupos CP e TWP receberam extrato bruto da planta por gavagem na dose de 5%, enquanto os dos grupos C e TW receberam apenas o veículo.

Duas horas antes da eutanásia, os animais receberam 0,5 mg/Kg de peso corporal de sulfato de vincristina (Tecnocris ®, Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A, Pindamonhangaba, SP, Brasil) por via intravenosa, para o estudo da proliferação celular.

Os animais tratados e não tratados, ao final do período experimental, foram submetidos a pesagem e posteriormente anestesiados com tiopental sódico (Laboratórios Abbott, Chicago, IL, EUA) por via intraperitoneal (40 mg/kg), sendo mortos sob aproveitamento de anestésico. Após celiotomia, os órgãos foram coletados e processados segundo as técnicas analíticas abaixo:

Após a confecção das lâminas o material será corado em hematoxilina-eosina para a análise morfométricas dos diferentes componentes celulares segundo as técnicas descritas por Caldini (2002) e Tolosa et al. (2003). Serão mensurados o perfil celular com a análise do índice de proliferação celular segundo Martins et al., (2016). Os corações de 24 ratos adultos jovens da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*) da variedade *Albinus*, advindos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá serão utilizados para a análise histológica.

Os resultados serão analisados estatisticamente por meio dos programas de Statistica 7.1 e GraphPad Prism 5.1, sendo expressos como média \pm erro padrão da média. O delineamento dos dados morfométricos será realizado em blocos e em seguida, será feito o Teste de Tukey. Os dados quantitativos serão realizados por meio da análise de variância One-way ANOVA, seguido de Tukey. O nível de significância adotado foi de 5%.

As fotomicrografias serão preparadas usando o programa Adobe Photoshop 7.0.

3 RESULTADOS

Espera-se verificar possível efeito cardioprotetor induzido pelo tratamento com *Pereskia aculeata* Mill a 5%, minimizando as alterações cardíacas provocadas pela presença do tumor e/ou da síndrome caquética.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, a presente pesquisa tem o objetivo de avaliar a importância do uso de plantas medicinais, em especial a *Pereskia aculeata*, enquanto potenciais agentes terapêuticos adjuvantes nos efeitos provocados pela caquexia do câncer. Nesse sentido, faz-se necessário obter dados inovadores para o estudo, a fim de contribuir com o avanço da ciência.

REFERÊNCIAS

BARROS, K. N. et al. Desenvolvimento de formulação de uso tópico com ação cicatrizante contendo extrato de *Pereskia aculeata*. **Iniciação Científica CESUMAR**, Maringá. v.12, n.1, p. 29-37, jan./jun. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria n. 6 de 31 de janeiro de 1995. **Diário Oficial da União** de 31 de Janeiro de 1995. Brasília/DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000. **Diário Oficial da União** de 25 de fevereiro de 2000.

CALDINI, E.G. **Manual de técnica em histologia e biologia celular do laboratório de biologia celular**. 2002. 21f da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.

CARVALHO, J. E. **Fitoterápicos: Alimento ou Medicamento?**. 2002. In: Mercadante AZ, Bobbio FO, Bobbio PA, Pereira JL, Pastore GM, ed. *Ciência de Alimentos: avanços e perspectivas v. II*. Faculdade de Engenharia de Alimentos da Unicamp, Campinas, 2001. p.196-202. Carvalho, J. E.. *Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese*. MultiCiência.n.7, Out., 2006.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A.. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

DUARTE, M.R.; HAYASHI S.S. Estudo anatômico de folha e caule de *Pereskia aculeata* Mill.(Cactaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.2, p.103-109, Abr./Jun., 2005.

GRONNER, A.; SILVA, V. D.; MALUF, W. R. Ora-Pro-Nobis (*Pereskia aculeata*)- a carne de pobre. **Boletim Técnico de Hortaliças**. 1. Ed., n. 37, 1999.

GUARNIER, F.A. et al. Time course of skeletal muscle loss and oxidative stress in rats with Walker 256 solid tumor. **Muscle & nerve**, v. 42, n. 6, p. 950-958, 2010.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: 2019.

MARTINS, H. A. et al. **Supplementation with L-glutamine prevents tumor growth and cancer-induced cachexia as well as restores cell proliferation of intestinal mucosa of Walker-256 tumor-bearing rats**. *Amino acids*, v. 48, n. 12, p. 2773-2784, 2016.

Ministério da Saúde. Tribunal de Contas da União (TCU). **Relatório de auditoria operacional na Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer**, 2019.

ROSA, S. M.da; SOUZA, L. A. de. Morfo-anatomia do fruto (hipanto, pericarpo e semente) em desenvolvimento de *Pereskia aculeata* Miller (Cactaceae). **Acta Scientiarum. Biological Sciences**. 2003.

SANTOS FILHO, J. R. **Avaliação da atividade antitumoral de *Pereskia aculeata* Mill em ratos portadores de tumor de Walker-256**. 2016. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia), Centro Universitário de Maringá, Maringá, 2016.

SARTOR, C. F. P. et al. Estudo da ação cicatrizante das folhas de *Pereskia aculeata*. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 3, n. 2, p.149-154, 2010.

TOLOSA, E.C.M.C; RODRIGUES , C.J.; BEHMER, O.A.; NETO, A.G.F. **Manual de técnicas para histologia. Normal e patológica**. 2.ed. Ed. Manole, 2003.

TURRA, A. F. et al. Avaliação das propriedades antioxidantes e susceptibilidade antimicrobiana de *Pereskia grandifolia* Haworth (Cactaceae). **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umuarama, v.11, n.1, p. 9-14, jan./abr. 2007.