VII EAITI 2017
ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO TECNOLÓGICA E INOVAÇÃO
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
09 e 10 de novembro de 2017

EFEITO TERAPÊUTICO E MECANISMOS DE AÇÃO DA HESPERIDINA METIL CHALCONA, TRANS-CHALCONA E SUAS FORMAS MICROENCAPSULADAS EM MODELO DE COLITE ULCERATIVA EM CAMUNDONGOS.

João Euripedes Calixto de Campos (PIBITI/CNPq/UEL), Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior (orientador)
Universidade Estadual de Londrina – Departamento de Ciências Biológicas
Universidade Estadual de Londrina/Centro de Ciências Biológicas.

2.10.00.00-0 Farmacologia, 2.10.01.00-6 Farmacologia Geral.

Palavras Chave: *Hespiridina metil-chalcona, colite ulcerativa, estresse oxidativo, inflamação.*

Resumo

Doenças inflamatórias intestinais (DII) são condições crônicas que acometem jovens e adultos com capacidade de recidivas e apresentam formas clínicas de alta gravidade. A inflamação intestinal está associada ao aumento na produção de citocinas, recrutamento de neutrófilos e estresse oxidativo. Em geral, os flavonoides são considerados moléculas promissoras no tratamento das DII e apresentam baixa incidência de efeitos colaterais. O tratamento com hesperidina metil-chalcona (HMC) não encapsulada reduziu significativamente a inflamação intra-colônica induzida por ácido acético. Assim o desenvolvimento de formulações de liberação modificada pode auxiliar na melhora destes efeitos.

Introdução

As DII são caracterizadas por um processo inflamatório crônico [1], e incluem doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU). Os neutrófilos, são produtores de diversas enzimas proteolíticas como mieloperoxidase (MPO) entre outras [2]. A ativação exacerbada do sistema imunológico durante a CU é caracterizada por vasodilatação, infiltração de leucócitos, liberação de mediadores inflamatórios, tais como TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-33, e superprodução de espécies reativas de onxigênio (EROs) [3]. A hesperidina metil-chalcona (HMC) é um flavonoide que atenua a colite experimental induzida por sulfato sódico de dextrana, reduzindo as lesões no cólon, os níveis de malondialdeído (MDA), mieloperoxidase (MPO) e os níveis de IL-6 [4]. A utilização de polímeros biodegradáveis como pectina é uma alternativa promissora no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada [5]. As evidências do efeito da HMC em modulação da resposta inflamatória e estresse oxidativo nos levaram à hipótese de que o desenvolvimento de sistemas microencapsulados contendo HMC poderia ser útil no tratamento da CU.

Material e Métodos

Foram utilizados camundongos Swiss machos (20-25g) e a indução de CU foi realizada pela administração retal de ácido acético (200µl 7,5% em salina) e tratamento com HMC (10, 30, 100 mg/kg V.O.) livre ou microencapsulada.

As microcápsulas foram preparadas pelo método de coacervação complexa.

Após o tratamento com HMC, o tecido colônico foi coletado para avaliação de atividade da MPO**,** avaliação do edema, e dosagem de citocinas por ELISA. Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média. As diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram determinadas através do teste paramétrico ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey. Utilizou-se o software GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, EUA).

Resultados Obtidos

A HMC não microencapsulada foi utilizada em 3 doses diferentes(10, 30, 100 mg/kg V.O.), sendo que a dose de 30 mg/kg apresentou melhor efeito. O tratamento com HMC 30 mg/kg reduziu a atividade de MPO, do estresse oxidativo (FRAP, ABTS, GSH), edema e também diminuiu a produção de citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, houve também a diminuição do dano macro e microscópico no cólon dos animais. Entretanto, o ensaio para avaliação de da atividade da HMC microencapsulada não demonstrou diferença significativa quando comparada ao efeito da HMC não microencapsulada.

Conclusão

O tratamento com HMC reduz parâmetro inflamatórios induzidos na colite ulcerativa por ácido acético. O processo de microencapsulação rendeu microcápsula com baixa eficiência. O tratamento com a forma microencapsulada não proporcionou qualquer efeito adicional ao tratamento comparado com a forma não encapsulada.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio financeiro do CNPq pela oportunidade de desenvolvimento deste trabalho.

---

[1] Biasi F, Leonarduzzi G, Oteiza PI, Poli G. Inflammatory bowel disease: mechanisms, redox considerations, and therapeutic targets. Antioxid Redox Signal. 2013;19:1711-47.

[2] Naito, Y.; Takagi, T.; Yoshikawa, T., Neutrophil-dependent oxidative stress in ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* **2007,** 41, (1), 18-26.

[3] Pavlick KP, Laroux FS, Fuseler J, Wolf RE, Gray L, Hoffman J, et al. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. Free Radic Biol Med. 2002;33(3):311-22.

[4] Xu L, Yang ZL, Li P, Zhou YQ. Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium. Phytomedicine. 2009;16(10):989-95.

[5] Lautenschlager C, Schmidt C, Fischer D, Stallmach A. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. Advanced drug delivery reviews. 2014; 71:58-76.