

Uso da receita popular do látex comercial de janaguba (*Himatanthus drasticus*) em ensaios anti-inflamatórios e antimicrobianos

Use of the popular recipe of janaguba's commercial latex (*Himatanthus drasticus*) in ant-inflammatory and antimicrobial tests

Joanna de Freitas Rocha¹; Michelle Aparecida Freitas de Andrade²; Beatriz de Sousa e Lima²; Camila Freitas Bezerra²; Danielle Alves da Silva Rios¹; Neuza Félix Gomes Rochette³; Dirce Fernandes de Melo², Erika Freitas Mota¹

1 – Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Biologia;

2 – Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular;

3 - Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Autor correspondente: Erika Freitas Mota. Av. Mister Hull, Campus do Pici, s/n, bloco 906, Pici 60455760 - Fortaleza, CE – Brasil. erika.mota@ufc.br, 85-33669810, 85-33669830

RESUMO

O conhecimento popular sobre as plantas e suas curas é transmitido através de várias gerações. Uma planta bastante utilizada e comercializada, principalmente no Ceará, Nordeste do Brasil, é a janaguba (*Himatanthus drasticus*), um espécime da família Apocynaceae. Seu principal produto é o látex, cujo uso vem sendo indicado para tratamento de cânceres, inflamações e infecções microbianas. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a receita popular do látex comercial de *Himatanthus drasticus* em ensaios anti-inflamatórios e antimicrobianos. A atividade anti-inflamatória do látex foi avaliada por via oral e tópica no edema de orelha induzido por xileno, utilizando dexametasona, anti-inflamatório de referência, como controle positivo. A atividade antimicrobiana foi avaliada pelo teste de difusão em disco contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter aerogenes*, agentes causadores de infecções comuns. O látex comercial de janaguba, utilizado conforme a receita popular, não apresentou efeito anti-inflamatório frente à ação do xileno, quando administrado tanto pela via oral quanto pela via tópica. Em estudo *in vitro* o látex não mostrou atividade antimicrobiana contra nenhuma das cepas testadas. O leite de janaguba

comercial, seguindo a receita popular, não apresentou atividades anti-inflamatória e antimicrobiana nos ensaios realizados nesse trabalho.

Palavras-chave: Apocynaceae; Leite de janaúba; Edema de orelha; Disco-difusão.

ABSTRACT

Popular knowledge about plants and their cures is passed on for many generations. A widely traded plant, mainly in Ceará, Northeast Brazil, is “janaguba” (*Himatanthus drasticus*), from Apocynaceae family. Its main product is latex, whose use has been indicated for the treatment of cancers, inflammations and microbial infections. The aim of the present work was to evaluate a popular recipe of janaguba’s commercial latex in anti-inflammatory and antimicrobial tests. The effects of latex on xylene-induced ear edema were analysed, both orally and topically, using dexamethasone, a reference anti-inflammatory, as a positive control. Antimicrobial activity was assessed by the disk diffusion test against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes*, agents of common diseases. The commercial latex of janaguba, used according to the popular recipe, does not reveal an anti-inflammatory effect against the action of xylene, when administered either orally or topically. *In vitro* study did not show antimicrobial activity against any of the strains tested. Commercial janaguba milk, following the popular recipe, did not show anti-inflammatory and antimicrobial activities in the tests performed in this work.

Keywords: Apocynaceae; Janaúba milk; Ear edema; Disc-diffusion.

INTRODUÇÃO

A medicina tradicional é um sistema ordenado de cura praticado no mundo inteiro por várias gerações através do uso de produtos naturais (YUAN *et al.*, 2016). Esses sistemas consideram os alimentos e ervas como partes essenciais no tratamento de enfermidades e o comércio desses itens em mercados populares é crescente (WILLIAMSON; LIU; IZZO, 2020). No entanto, muitos desses produtos herbais incluem receitas não autenticadas e diferentes dependendo do vendedor, além de identificação incorreta (AHMAD *et al.*, 2018), necessitando com urgência de uma regulação apropriada de suas dosagens e processamentos (YUAN *et al.*, 2016). Por outro lado, muitas pesquisas científicas estão sendo feitas na busca de novos medicamentos, como para tratamento de inflamações com menos efeitos adversos (ARULSELVAN *et al.*, 2016) e de novos fitoquímicos com atividade antimicrobiana

(ANYANWU; OKOYE, 2017). O conhecimento popular de plantas medicinais e seus derivados tem sido seu principal alvo.

A família Apocynaceae pode ser considerada uma das mais diversas quanto às suas características medicinais (ISLAM; LUCKY, 2019). Engloba cerca de 357 gêneros com aproximadamente 5100 espécies, sendo considerada uma das maiores famílias de angiospermas e a quinta maior em importância terapêutica (DEVI; GUPTA; PRAJAPATI, 2019; NAZAR *et al.*, 2013). Alguns dos fitoquímicos presentes na família são triterpenos, flavonoides, fitosteróis e lignanas, que podem ser os responsáveis por seu uso etnomedicinal (EKALU *et al.*, 2019). Apesar da família como um todo ter potencial para ser estudada e utilizada no ramo da saúde (IQBAL; IQBAL; MISHRA, 2017), o gênero *Himatanthus* merece ser destacado. Com apenas 13 espécies, encontradas na América Central e do Sul, esse grupo é usado popularmente contra inflamações, como artrites e gastrites, além de helmintos, tumores e veneno de cobra (LIMA *et al.*, 2010; SOARES *et al.*, 2016b).

A espécie *Himatanthus drasticus*, ou janaguba/janaúba, é uma das mais utilizadas e de importância econômica, estando distribuída por quase todo o território brasileiro (BALDAUF; DOS SANTOS, 2013; FLORA DO BRASIL [s.d.]). Pode atingir até sete metros de altura, possui um caule de casca rugosa com tecidos laticíferos (AMARO *et al.*, 2006) e análises de suas partes revelaram alcaloides, taninos, saponinas, triterpenos e cumarinas com potencial antimicrobiano, anti-inflamatório, antiviral e antioxidante (LUZ *et al.*, 2014).

A principal característica explorada pela população é a presença de látex. Em seu trabalho, Soares *et al.* (2015) relatam que o extrativismo é controlado e o látex é retirado por raspagem, diluído com água e utilizado pela população com dosagem e período de tratamento variáveis. O “leite de janaguba”, como é conhecido, é associado ao tratamento de cânceres, inflamações e infecções (SOARES *et al.*, 2015). Apesar de muitos trabalhos já avaliarem atividades farmacológicas do látex de *Himatanthus drasticus*, como antitumoral (MOUSINHO *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2018), gastroprotetora (COLARES *et al.*, 2008), antidiabética (MORAIS *et al.*, 2020), cicatrizante (SANTOS *et al.*, 2017), anti-inflamatória e antinociceptiva (DE ALMEIDA *et al.*, 2019; LUCETTI *et al.*, 2010), a maioria aborda frações do látex e não sua forma comercial popular, fazendo-se necessários mais estudos para avaliar a eficiência das receitas medicinais tradicionais (UPRETY *et al.*, 2010).

Dessa forma, este trabalho se propõe a avaliar o efeito anti-inflamatório do leite de janaguba, da forma como é vendido comercialmente, seguindo as instruções de uso do produto. Além disso, analisar sua atividade antimicrobiana, visto que há uma deficiência

desse tipo de estudo na literatura, apesar de relatos de seu uso pela população contra infecções (DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção do látex comercial

O látex comercial de janaguba (*Himatanthus drasticus*) foi extraído em 2014 de espécimes localizados dentro da Floresta Nacional (FLONA) na Chapada do Araripe, Crato-CE. A coleta foi feita de acordo com o regulamento, sendo realizada por um profissional extrativista registrado. O látex foi coletado em uma garrafa, diluído com partes iguais de água (1:1 v/v) e rotulado, exatamente como seria feito para sua venda, contendo as instruções de uso, a saber, “três colheres (sopa) pela manhã, três a tarde e três a noite”. A garrafa de leite de janaguba foi armazenada em geladeira (4°C) e possuía todas as características dos utilizados em outros trabalhos científicos, com um sobrenadante rosado e um substrato sedimentado branco (SANTOS *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2015).

Delineamento experimental

Os animais utilizados foram camundongos da linhagem *swiss* (n=60), fêmeas, com 7 a 8 semanas de idade, pesando entre 25-30 g e obtidos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC). Foram mantidos em gaiolas médias higienizadas, com ração e água *ad libitum*, com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$). O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animal (CEUA) da UFC sob o número 16/2014 e os animais foram manipulados de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Ensaio anti-inflamatório

O ensaio do edema de orelha induzido por xileno foi realizado conforme Otuki *et al.* (2005) e Akindele & Adeyemi (2007), com modificações. O xileno foi utilizado para indução do edema, aplicando-se 25 μL nas faces interna e externa (50 μL no total) da orelha direita dos animais de todos os grupos. A espessura da orelha foi mensurada com um micrômetro (Mitutoyo Serie 293) antes da indução e após uma e quatro horas da aplicação do agente indutor. O edema (representado pela diferença entre a espessura inicial da orelha e a final após aplicação do xileno nos determinados tempos) foi expresso em micrômetros, e a atividade anti-inflamatória foi expressa como a porcentagem de inibição do edema,

comparado ao grupo não-tratado (controle negativo). O anti-inflamatório padrão dexametasona foi utilizado como controle positivo.

Para o teste de pré-tratamento com o látex de janaguba, os camundongos foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos (n=10). O grupo (SAL+XIL) recebeu 100 µL de solução salina (0,9%) via intragástrica (i.g), por 7 dias consecutivos antes da aplicação tópica do xileno, (DEXA+XIL) recebeu, via i.g. dexametasona (2,5 mg/ kg) durante 3 dias consecutivos antes da aplicação tópica do xileno e o grupo (JANA+XIL) recebeu, via i.g., o látex comercial de janaguba (20 µL; 3x/dia) durante 7 dias consecutivos antes da aplicação do xileno. Essa dosagem foi obtida seguindo as instruções do látex comercial e calculada com relação ao peso equivalente em humanos (60kg).

Para o teste pós-tratamento do látex, os camundongos foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos (n=10). Ao grupo (XIL) foi aplicado, por via tópica, somente 50 µL do xileno (25 µL em cada face da orelha), ao grupo (JANA) foi aplicado somente o látex comercial de janaguba (50 µL) por via tópica, sem ser desafiado com o xileno e ao grupo (XIL+JANA) foi aplicado por via tópica 50 µL do látex de janaguba, logo após a aplicação tópica de 50 µL de xileno. O grupo (DEXA+XIL) do tratamento oral foi utilizado como grupo controle positivo.

Ensaio antimicrobiano

Micro-organismos foram disponibilizados pela bacterioteca do Laboratório de Microbiologia Ambiental (LAMAB) do Departamento de Biologia da UFC, são eles: *Staphylococcus aureus* (ATCC 14458), *Escherichia coli* (ATCC 111775), *Salmonella choelerasius* (ATCC 14028), *Enterobacter aerogenes* (ATCC 13048), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25619). Foram reativados em caldo de infusão de cérebro-coração (BHI) à 37°C e, após 24h de crescimento, esses micro-organismos foram transferidos para placa de ágar nutritivo. Para o teste, utilizou-se um inóculo referente ao ponto 0,5 na escala McFarland ($\pm 1,5 \times 10^8$ bactérias por mL³), testando sua turbidez em espectrofotômetro a 520 nm (BD, 2010; YAN *et al.*, 2012).

Para o teste de difusão em disco, seguiu-se o protocolo recomendado (CLSI, 2006). Os micro-organismos foram semeados em placas com ágar Müller-Hinton. Discos de papel (6 mm) impregnados com látex de janaguba foram colocados na superfície da placa, assim como discos de antibióticos-padrão, tanto oxacilina (para gram-positivas) quanto ácido nalidíxico (para gram-negativas) para controle positivo, e disco embebido com água destilada, como

controle negativo da atividade. Os testes foram realizados em quadruplicatas e, após 24h de incubação à 37°C, as medições dos halos de inibição foram feitas com auxílio de paquímetro.

Análise estatística

Para a análise estatística, os resultados foram expressos como a média \pm erro padrão da média. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey foi utilizada para comparar os dados entre os grupos. As diferenças foram consideradas significativas com um nível de confiança de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O pré-tratamento oral com látex de janaguba, de acordo com as instruções de uso por uma semana, não foi capaz de inibir o edema de orelha causado por xileno (Figura 1). O xileno foi capaz de causar inflamação, evidenciado por vermelhidão no local da aplicação e pelo aumento da espessura das orelhas no grupo controle negativo (SAL+XIL). O grupo JANA+XIL, que recebeu o látex comercial, apresentou resultado semelhante ao controle negativo. A dexametasona, como esperado, foi capaz de retardar o aumento da espessura nas orelhas dos camundongos no grupo DEXA+XIL de forma significativa, com 52% de inibição do edema, comparado ao controle negativo.

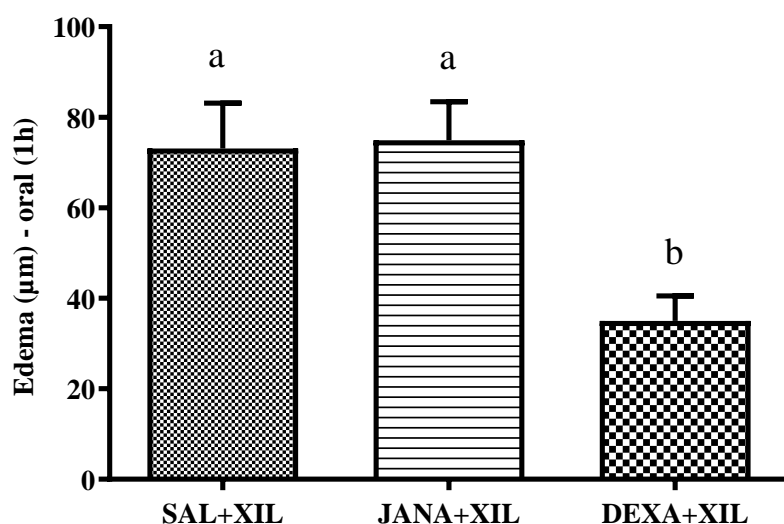


Figura 1: Efeito do pré-tratamento oral de látex de janaguba, durante 7 dias, sobre o edema de orelha induzido por xileno. SAL – Salina; XIL - Xileno; JANA – Janaguba; DEXA – Dexametasona. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey. Letras diferentes (a,b) significam diferença significativa entre os grupos ($p < 0,005$).

No tempo 4h após a aplicação do xileno, observou-se normalização das espessuras de orelha do grupo SAL+XIL, com apenas 16 μm de diferença entre o valor final e inicial, o mesmo foi observado no grupo que recebeu a droga-padrão. No entanto, no grupo JANA+XIL, A diminuição na espessura da orelha não foi tão proeminente quanto nos outros grupos. Considerando o grupo SAL+XIL como a medida de uma orelha sem edema após 4h, o grupo JANA+XIL, nesse mesmo período, ainda estava com o dobro de espessura do grupo controle. No entanto, não houve diferença significativa entre esses valores. A porcentagem de inibição e as diferenças de espessura entre o início e o final de todos os grupos estão reunidos na Tabela 1.

Tabela 1: Espessuras das orelhas antes e após aplicação tópica de xileno, com porcentagem de inibição, ou indução, de edema, em todos os grupos avaliados.

Grupos		Espessuras (μm)				
Oral	Inicial (0h)	1h*	Edema	Inibição (%)	4h*	Δ (4h-0h)
SAL+XIL	280,9 \pm 3,5	354 \pm 9,6	73,1 \pm 10,0 ^a	-	297,6 \pm 4,8	16,7 \pm 4,4 ^a
JANA+XIL	281,6 \pm 6,2	356,5 \pm 9,2	74,9 \pm 8,5 ^a	0%	317 \pm 11,0	35,4 \pm 9,6 ^a
DEXA+XIL	269,4 \pm 7,9	304,4 \pm 10	35 \pm 5,4 ^b	52%	285,8 \pm 7,5	16,4 \pm 4,7 ^a
Tópico	Inicial (0h)	1h*	Edema	Inibição (%)	4h*	Δ (4h-0h)
XIL	310,1 \pm 2,8	494,7 \pm 15,1	184,6 \pm 14,4 ^a	-	436,5 \pm 7,5	126,4 \pm 8,6 ^a
XIL+JANA	295,4 \pm 5,2	446,6 \pm 11,3	151,2 \pm 12,2 ^a	18%	436 \pm 10,8	140,5 \pm 12 ^a
DEXA+XIL	269,4 \pm 7,9	304,4 \pm 10,0	35 \pm 5,4 ^b	81%	285,8 \pm 7,5	16,4 \pm 4,7 ^b
Indução (%)						
JANA	299 \pm 6,2	329,6 \pm 7,9	30,6 \pm 11,1 ^b	10%	307,1 \pm 6,2	8,1 \pm 8,7 ^b

* Tempo após aplicação do xileno.

Média \pm Erro Padrão da Média (n=10 para cada grupo). SAL– Salina; XIL - Xileno; JANA – Janaguba; DEXA – Dexametasona. Porcentagem de inibição de edema foi calculada assumindo-se a indução do edema pelo grupo SAL+XIL (Oral) e XIL (Tópico) como 100%. Porcentagem de indução calculada sobre a espessura média inicial do grupo JANA. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey, letras diferentes (a,b) significam diferença significativa entre os grupos ($p < 0,005$).

Não se evidenciou atividade anti-inflamatória significativa com o pós-tratamento tópico do látex de janaguba sobre o edema de orelha induzido por xileno. O grupo

XIL+JANA, que recebeu aplicação do látex imediatamente após o desafio inflamatório, exibiu edema ligeiramente menor que o grupo XIL, que recebeu somente a aplicação do irritante, mas a diferença não é suficiente para evidenciar atividade anti-inflamatória efetiva, diferentemente do grupo DEXA+XIL, o qual diferiu significativamente tanto do grupo XIL, quanto do grupo XIL+JANA (Figura 2).

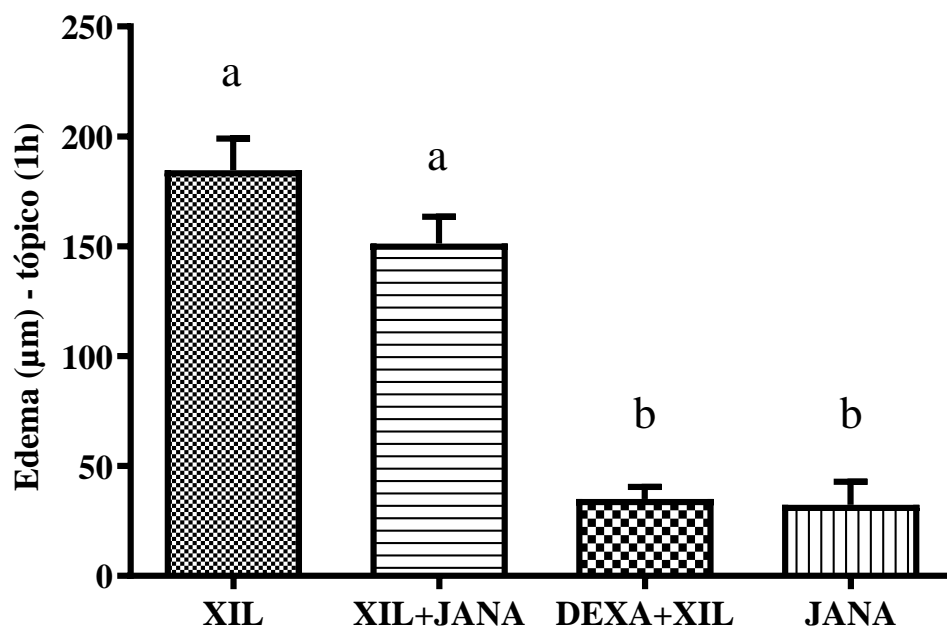


Figura 2: Efeito do pós-tratamento tópico de látex de janaguba sobre o edema de orelha induzido por xileno. SAL– Salina; XIL - Xileno; JANA – Janaguba; DEXA – Dexametasona. O grupo JANA representa efeito do látex isolado, sem desafio inflamatório pelo xileno. Análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey. Letras diferentes (a,b) significam diferença significativa entre os grupos ($p < 0,005$).

Avaliando-se a porcentagem de inibição da inflamação, a aplicação tópica do látex comercial da janaguba causou 18% de redução no edema, enquanto a dexametasona inibiu o edema em 81%. Após 4 horas da aplicação, observa-se que a espessura das orelhas do grupo controle, que recebeu somente o xileno, ainda se mostram inflamadas, mas com espessuras menores do que estavam com 1h de aplicação. No entanto, assim como para o látex administrado oralmente, o grupo XIL+JANA demonstra voltar à condição inicial de forma mais lenta do que o resto dos grupos.

O látex de janaguba não apresentou efeito pró-inflamatório ao ser aplicado isolado nas orelhas dos camundongos. O grupo que recebeu somente o látex da janaguba, sem o desafio inflamatório, exibiu espessura média de 32 μm , diferindo significativamente do grupo SAL+XIL (Figura 2). No entanto, notou-se na primeira hora após a aplicação do látex, uma alteração de 10% na espessura das orelhas mas sem significância estatística. Depois de 4h da aplicação do látex a espessura das orelhas retornou à medida anterior a essa aplicação.

Quanto à ação do látex de janaguba contra bactérias patogênicas, esse não foi capaz de formar halo de inibição contra nenhuma das cepas testadas pelo método de disco-difusão. Os controles positivos, como esperado, foram eficientes em inibi-las, formando halos com diâmetro máximo de 28,2 mm de inibição (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação da atividade antimicrobiana do látex comercial de janaguba, em teste de difusão em disco.

Cepas	Diâmetro da zona de inibição*(mm)		
	Látex da Janaguba	Antibióticos (média)	
		Oxacilina	Ácido Nalidíxico
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 14458)	-	21,1	11,0
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 111775)	-	-	25,7
<i>Salmonella choleraesuis</i> (ATCC 14028)	-	-	28,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 10031)	-	-	22,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 25619)	-	-	10,4
<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 13048)	-	-	23,4

* Zona de inibição incluindo o diâmetro do disco de papel (6mm); (-): sem atividade.

DISCUSSÃO

A espécie *Himatanthus drasticus*, bem como outras do mesmo gênero, é bastante procurada pela população pelas propriedades medicinais que lhe são atribuídas há muitos anos. O comércio desse fluido leitoso é tão organizado que possui rótulo próprio com instruções para seu uso. Para se avaliar as atividades oferecidas por um látex de caráter

comercial, tomou-se o cuidado de adquiri-lo em uma fonte confiável e registrada na literatura (BALDAUF; DOS SANTOS, 2013), mas, propositalmente, não houve a preocupação de se recolher o látex com materiais estéreis ou misturá-lo com água pura, mesmo havendo o risco de contaminação (SOARES *et al.*, 2016a), para tornar o ensaio o mais próximo da realidade das populações que se utilizam dele. No caso da garrafada obtida para este estudo, a instrução é agitar antes de tomar e a dosagem é de três colheres de sopa do látex, três vezes ao dia, sendo indicadas para tumores, inflamações e infecções, entre outras enfermidades. Com base nessas evidências, procurou-se avaliar a receita popular indicada no rótulo do “leite de janaguba” frente a testes anti-inflamatórios e antimicrobiano.

O modelo escolhido para avaliar a atividade anti-inflamatória foi o edema de orelha induzido por xileno, pois é um experimento reprodutível que oferece bom grau de predição de agentes anti-inflamatórios (MOKHNACHE *et al.*, 2019). O xileno é um agente flogístico que induz edema característico dos estágios mais breves da inflamação aguda (FOONG; HAMID, 2012). Sua ação, através de mediadores como bradicinina e capsaicina, está associada à liberação de um neuropeptídeo, substância P, que causa vasodilatação e extravasamento do plasma, desencadeando uma inflamação neurogênica com presença de edema na orelha do camundongo, além de calor, rubor e hipersensibilidade (AGBAJE; FAGEYINBO, 2012; RICHARDSON; VASKO, 2002). No presente trabalho, o xileno foi eficiente em induzir o edema, evidenciado pela vermelhidão e pelo aumento da espessura das orelhas dos camundongos pelo líquido plasmático extravasado.

Porém, o látex comercial de janaguba não apresentou atividade anti-inflamatória, nem por via tópica nem por via oral, na dose estipulada pelo rótulo do produto e readequada aos camundongos, nesse modelo inflamatório. Lucetti *et al.* (2010), avaliando o acetato de lupeol isolado do látex de *Himatanthus drasticus*, verificaram que esse metabólito teve eficiência na fase neurogênica da dor (1ª fase), mas que foi mínima comparado à eficiência na fase inflamatória (2ª fase). Igualmente, de Almeida *et al.* (2019) evidenciaram atividade anti-inflamatória em uma fração rica em triterpenos do látex de janaguba, em que, na dose maior (10mg/kg), inibiu em 25% o edema de pata após 3h da injeção de carragenina e foi efetivo em 52 e 67% na primeira e segunda fase do teste de formalina, respectivamente. Como no látex comercial a maior parte é composta pela borracha (MATOS *et al.*, 2013), na dose popularmente utilizada essas frações podem não estar em quantidades suficientes para inibir o edema induzido por xileno.

Lee *et al.* (2019) avaliaram o efeito do *ginseng* negro sobre o edema de orelha induzido por xileno e sobre edema de pata com carragenina. Foi observado nesse trabalho que o *ginseng* negro foi efetivo em inibir ambos edemas, porém observaram que a espessura das orelhas não foi afetada, somente o peso delas. A espessura do edema estaria relacionada à vasodilatação e o peso à infiltração de leucócitos. Dessa forma, supõe-se que o látex de janaguba na dose popular não teve ação sobre a diminuição da vasodilatação no modelo utilizado, mas que poderia ter sobre a infiltração dos leucócitos, não observada no presente estudo. Como o processo inflamatório pode ser diferente dependendo do tipo de tecido envolvido, agente flogístico e mediador inflamatório liberado (ZANUSSO-JUNIOR *et al.*, 2011), acredita-se que o látex comercial de janaguba possa agir inibindo a atividade de outros mediadores, como as prostaglandinas, ao invés dos que são responsáveis primariamente pelo edema induzido por xileno, o que explicaria sua eficiência em modelos de carragenina, mesmo com leite de janaguba não-fracionado (MATOS *et al.*, 2013). Outros trabalhos demonstram, por exemplo, que o edema induzido por capsaicina, que é similar ao de xileno, é inibido por antagonistas da histamina e serotonina, mas não por inibidores de cicloxigenases (COX) (SANTOS *et al.*, 2015).

Após quatro horas de aplicação do xileno, observou-se o retorno das espessuras das orelhas às suas medidas iniciais. No entanto, nos grupos que receberam janaguba oralmente e topicamente, além do grupo que recebeu somente xileno no tratamento tópico, observou-se lento retorno à condição inicial, mas sem diferença estatística em relação às espessuras dos demais grupos. Tal comportamento poderia ser reflexo da própria fisiologia dos animais, já que cada indivíduo reage de maneira diferente, dependendo de fatores tanto externos quanto internos (FRAJBLAT; AMARAL; RIVERA, 2008). Porém, podem estar relacionados ao efeito do látex, nos grupos em que foi aplicado. Colares *et al.* (2008) relatam que o efeito gastroprotetor do látex da janaguba pode estar relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e Ashina *et al.* (2015) reportam que a dilatação vascular é determinante para a hiperpermeabilidade *in vivo*, que pode causar extravasamento de plasma, uma característica de edema.

A população utiliza o látex de *Himatanthus drasticus* para tratar e curar infecções em geral (SOARES *et al.*, 2015). Por isso, foram realizados ensaios para verificar possível atividade antimicrobiana do látex comercial de janaguba contra cepas de bactérias responsáveis pelas infecções mais comumente encontradas: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* e

Pseudomonas aeruginosa. O teste utilizado foi o de difusão em disco, por ser um método rotineiramente utilizado para testar atividade contra bactérias comuns e de rápido crescimento (CLSI, 2006). O látex comercial de janaguba não apresentou atividade antimicrobiana frente às cepas testadas por esse método. Resultado semelhante foi encontrado por Sequeira *et al.* (2009) que avaliaram o látex de *Himatanthus articulatus* contra cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *Bacillus subtilis* e contra o fungo *Candida albicans*, obtendo efeito somente neste último. Por outro lado, Nascimento *et al.* (2018), apesar de não encontrarem atividade antimicrobiana tanto no látex *in natura* como na fração de acetato de etila de *Himatanthus drasticus* pelo método da CMI (Concentração mínima inibitória), evidenciaram um poder modulador de antibióticos contra cepas resistentes. Além disso, Amaral (2013), em seu trabalho sobre o efeito protetor do látex de *Himatanthus drasticus* em modelo de sepse induzida, observou que não houve atividade *in vitro* contra *Salmonella enterica*, no entanto, *in vivo* o látex foi capaz de eliminar a infecção, provavelmente atuando como um imunomodulador do sistema de defesa.

A relevância deste trabalho é mostrar que a dose de janaguba usada popularmente não apresenta atividade anti-inflamatória nem atividade antimicrobiana nos modelos animais estudados. Sabe-se que além das atividades atribuídas ao produto deve-se avaliar a dose consumida para obtenção dos resultados esperados. De acordo com George (2011), o melhor medicamento pode ser prejudicial se consumido de forma inadequada. Dessa forma, o uso indiscriminado do látex de janaguba pode não oferecer os benefícios prometidos, como França *et al.* (2011) revelaram que o látex não influenciou na progressão do câncer de pulmão, e Moura *et al.* (2020) relataram a toxicidade em doses elevadas e a genotoxicidade que pode até prejudicar a saúde. Os resultados científicos ainda não são unânimes quanto aos benefícios promovidos pelo leite de janaguba, e assim estimulando que sejam feitas mais investigações. Apesar disso, constata-se crescente extrativismo ilegal do produto, em função das crenças populares em seus benefícios, o que pode comprometer a conservação da espécie (BALDAUF *et al.*, 2013, BALDAUF *et al.*, 2015; BALDAUF; DOS SANTOS, 2013; DA SILVA *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2019). O presente trabalho não tem o intuito de desestimular o comércio desse produto, visto que a população se beneficia com a extração e venda, movimentando a economia local (LINHARES; PINHEIRO, 2013), apenas contribuir para que mais pesquisas relacionadas ao produto sejam feitas, já que até o momento não há registro de testes clínicos envolvendo seu uso (SOBRAL; RAPINI; ALBUQUERQUE, 2018).

CONCLUSÃO

O látex comercial de janaguba, por pré-tratamento oral e pós-tratamento tópico, não apresentou efeito anti-inflamatório pelo teste de edema de orelha induzido por xileno na dose usada comumente pela população. Ademais, o látex comercial de janaguba também não exibiu atividade antimicrobiana pelo teste de difusão em disco frente às cepas testadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Federal do Ceará pelo apoio financeiro, a equipe da FLONA na Chapada do Araripe pela contribuição com o látex comercial, ao Biotério Central da UFC, ao Laboratório de Microbiologia Ambiental (LAMAB) e aos demais integrantes do Laboratório de Bioenergética da UFC pelo suporte.

REFERÊNCIAS

- AGBAJE, E. O.; FAGEYINBO, M. S. Original article evaluating anti-inflammatory activity of aqueous root extract of *Strophanthus hispidus* DC. (Apocynaceae). **International Journal of Applied Research in Natural Products**, v. 4, n. 4, p. 7–14, 2012.
- AHMAD, M. *et al.* Ethnobotanical importance of medicinal plants traded in Herbal markets of Rawalpindi- Pakistan. **Journal of Herbal Medicine**, v. 11, n. October 2017, p. 78–89, 2018. DOI: 10.1016/j.hermed.2017.10.001.
- AKINDELE, A J.; ADEYEMI, O. O. Antiinflammatory activity of the aqueous leaf extract of *Bysocarpus coccineus*. **Fitoterapia**, v. 78, n. 1, p. 25–8, 2007. DOI: 10.1016/j.fitote.2006.09.002.
- AMARAL, B. J. S. Efeito protetor do látex de *Himatanthus drasticus* Mart. (Plumel) em um modelo de sepse induzida por *Salmonella enterica* sorovar *Typhimurium*. 2013. 82f. Monografia (Graduação em Biotecnologia) - Centro de Ciências, Universidade do Ceará, Fortaleza, 2013.
- AMARO, M. *et al.* Influência da temperatura e regime de luz na germinação de sementes de janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel.). **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n. 3, p. 450–457, 2006.
- ANYANWU, M. U.; OKOYE, R. C. Antimicrobial activity of Nigerian medicinal plants. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 6, n. 2, p. 240–259, 2017. DOI: 10.5455/jice.20170106073231.
- ARULSELVAN, P. *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016. DOI: 10.1155/2016/5276130.

- ASHINA, K. *et al.* Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption *in vivo*. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–16, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0132367.
- BALDAUF, C. *et al.* Tapping latex and alleles? The impacts of latex and bark harvesting on the genetic diversity of *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae). **Forest Ecology and Management**, v. 310, p. 434–441, 2013. DOI: 10.1016/j.foreco.2013.08.049.
- BALDAUF, C. *et al.* Assessing the effects of natural and anthropogenic drivers on the demography of *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae): Implications for sustainable management. **Forest Ecology and Management**, v. 354, p. 177–184, 2015. DOI: 10.1016/j.foreco.2015.06.022.
- BALDAUF, C.; DOS SANTOS, F. A. M. Ethnobotany, Traditional Knowledge, and Diachronic Changes in Non – Timber Forest Products Management : A Case Study of *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) in the Brazilian Savanna 1. n. March, p. 1–11, 2013.
- BD. **Padrão de Turvação preparado BBL**. 2010. Disponível em: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=20546>. Acesso em: 2 abr. 2014.
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Ninth Edition**. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9 [ISBN 1-56238-586-0]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.
- COLARES, A. V. *et al.* Efeito gastroprotetor do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Janaguba). **Infarma**, v. 20, n. 11/12, p. 34–36, 2008.
- DA SILVA, N. F. *et al.* Local knowledge and conservation priorities of medicinal plants near a protected area in Brazil. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, 2019. DOI: 10.1155/2019/8275084.
- DE ALMEIDA, S. C. X. *et al.* *Himatanthus drasticus*: A chemical and pharmacological review of this medicinal species, commonly found in the Brazilian Northeastern region. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 27, n. 6, p. 788–793, 2017. DOI: 10.1016/j.bjp.2017.10.002.
- DE ALMEIDA, S. C. X. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 5, p. 1–12, 2019. DOI: 10.1590/1414-431X20197798.
- DE MOURA, D. F. *et al.* Evaluation of the cytotoxicity, oral toxicity, genotoxicity, and mutagenicity of the latex extracted from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Apocynaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253, p. 112567, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112567.
- DEVI, N.; GUPTA, A. K.; PRAJAPATI, S. K. Prospects of Traditionally important Apocynaceae plants of India in Cancer Remediation. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 1, p. 293–302, 2019. DOI: 10.22270/jddt.v9i1.2208.

EKALU, A. *et al.* A mini-review on the phytochemistry and biological activities of selected Apocynaceae plants. **Journal of Herbmед Pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 269–273, 2019. DOI: 10.15171/jhp.2019.39.

FLORA DO BRASIL. *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. [s.d.]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB4621>. Acesso em: 20 maio. 2020.

FOONG, C. P.; HAMID, R. A. Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 6, p. 1301–1307, 2012.

FRAJBLAT, M.; AMARAL, V. L. L.; RIVERA, E. A. B. Ciência em animais de laboratório. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 44–46, 2008.

FRANÇA, W. C. S. C. *et al.* Analysis of the action of *Himatanthus drasticus* in progression of urethane-induced lung cancer in mice. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 3, p. 350–353, 2011. DOI: 10.1590/s1679-45082011ao2013.

GEORGE, P. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 6, p. 40–44, 2011.

IQBAL, Z.; IQBAL, M. S.; MISHRA, K. Screening of antioxidant property in medicinal plants belonging to the family apocynaceae. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 10, n. 12, p. 415–418, 2017. DOI: 10.22159/ajpcr.2017.v10i12.22303.

ISLAM, M. S.; LUCKY, R. A. Study on different plants of Apocynaceae family and their medicinal uses. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, p. 42–46, 2019. DOI: 10.22270/ujpr.v4i1.235.

LEE, Y. Y. *et al.* The anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of Korean black ginseng. **Phytomedicine**, v. 54, p. 169–181, 2019. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.186.

LIMA, M. P. *et al.* Alkaloid-rich fraction of *Himatanthus lancifolius* contains anti-tumor agents against leukemic cells. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, 2010.

LINHARES, J. F. P.; PINHEIRO, C. U. B. Caracterização do sistema de extração de látex de janaúba (*Himatanthus* Willd. ex Schult. - Apocynaceae), no Município de Alcântara, Estado do Maranhão, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 4, n. 1, p. 23–31, 2013. DOI: 10.5123/s2176-62232013000100004.

LUCETTI, D. L. *et al.* Anti-inflammatory effects and possible mechanism of action of lupeol acetate isolated from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Journal of inflammation (London, England)**, v. 7, n. 1, p. 60, 2010. DOI: 10.1186/1476-9255-7-60.

LUZ, H. S. *et al.* Prospecção fitoquímica de *Himatanthus drasticus* plumel (Apocynaceae), da mesorregião leste maranhense. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 16, n. 3, p. 657–662, 2014. DOI: 10.1590/1983-084X/12_114.

- MATOS, M. P. V. *et al.* Ethnopharmacological Use and pharmacological activity of latex from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **International Journal of Indigenous Medicinal Plants**, v. 29, n. 1, p. 1122–1131, 2013.
- MOKHNACHE, K. *et al.* Topical Anti-inflammatory evaluation of new hydrazone: 4-chloro-3-nitrobenzylidene) isonicotinohydrazide. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, p. 1–3, 2019.
- MORAIS, F. S. *et al.* Chemical profiling of secondary metabolites from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel latex with inhibitory action against the enzymes α -amylase and α -glucosidase: *In vitro* and *in silico* assays. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253, n. January, p. 112644, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112644.
- MOUSINHO, K. C. *et al.* Antitumor effect of laticifer proteins of *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel - Apocynaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 421–426, 2011. DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.073.
- NASCIMENTO, E. M.; *et al.* Estudo fitoquímico e potencial antibacteriano do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Biota Amazônia**, v. 8, n. 4, p. 28–32, 2018.
- NAZAR, N. *et al.* The taxonomy and systematics of Apocynaceae: Where we stand in 2012. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 171, n. 3, p. 482–490, 2013. DOI: 10.1111/boj.12005.
- OTUKI, M. F. *et al.* Topical antiinflammatory effects of the ether extract from *Protium kleinii* and alpha-amyrin pentacyclic triterpene. **European journal of pharmacology**, v. 507, n. 1–3, p. 253–259, 2005. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.012.
- RIBEIRO, D. A. *et al.* Conservation priorities for medicinal woody species in a cerrado area in the Chapada do Araripe, northeastern Brazil. **Environment, Development and Sustainability**, v. 21, n. 1, p. 61–77, 2019. DOI: 10.1007/s10668-017-0023-9.
- RICHARDSON, J. D.; VASKO, M. R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 3, p. 839–845, 2002. DOI: 10.1124/jpet.102.032797.
- SANTOS, G. J. L. *et al.* Involvement of mast cells, CD68+ and VEGF+ expressions in response to *Himatanthus drasticus* commercial latex in mice wound healing model. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 3, p. 513–522, 2017. DOI: 10.1590/1678-4162-9163.
- SANTOS, G. J. L. *et al.* *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) latex reduces oxidative stress and modulates CD4+, CD8+, FoxP3+ and HSP-60+ expressions in Sarcoma 180-bearing mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 220, p. 159–168, 2018. DOI: 10.1016/j.jep.2017.09.043.
- SANTOS, I. J. M. *et al.* Topical anti-inflammatory activity of oil from *Tropidurus hispidus* (Spix, 1825). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/140247.

- SEQUEIRA, B. J. *et al.* Antibacterial and antifungal activity of extracts and exudates of the Amazonian medicinal tree *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson (common name: sucuba). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 4, p. 659–61, 2009.
- SOARES, F. P. *et al.* Estudo etnofarmacológico e etnobotânico de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (janaguba). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 900–908, 2015. DOI: 10.1590/1983-084X/14_086.
- SOARES, F. P. *et al.* Avaliação da qualidade de amostras comerciais de leite de janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel) em Fortaleza - Ceará. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, p. 399–407, 2016a. DOI: 10.1590/1983-084X/15_198.
- SOARES, F. P. *et al.* *Himatanthus* Willd. ex Schult. (Apocynaceae): Review. **Pharmacognosy Reviews**, v. 10, n. 19, p. 6–10, 2016b. DOI: 10.4103/0973-7847.176549.
- SOBRAL, A.; RAPINI, A.; ALBUQUERQUE, U. P. *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. In: ALBUQUERQUE, U., PATIL, U., MÁTHÉ, Á. (eds). **Medicinal and Aromatic Plants of South America**. v. 5. Dordrecht: Springer, 2018. p. 241–249. DOI: 10.1007/978-94-024-1552-0_21.
- UPRETY, Y. *et al.* Indigenous use and bio-efficacy of Rasuwa district, central Nepal. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 6, n. 3, p. 1–10, 2010.
- WILLIAMSON, E. M.; LIU, X.; IZZO, A. A. Trends in use, pharmacology, and clinical applications of emerging herbal nutraceuticals. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 6, p. 1227–1240, 2020. DOI: 10.1111/bph.14943.
- YAN, Z. *et al.* Potent Antifungal Activity of Pure Compounds from Traditional Chinese Medicine Extracts against Six Oral *Candida* Species and the Synergy with Fluconazole against Azole-Resistant *Candida albicans*. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, v. 2012, p. 106583, 2012. DOI: 10.1155/2012/106583.
- YUAN, H. *et al.* The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**, v. 21, n. 5, 2016. DOI: 10.3390/molecules21050559.
- ZANUSSO-JUNIOR, G. *et al.* Avaliação da atividade antiinflamatória do coentro (*Coriandrum sativum* L.) em roedores. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 1, p. 17–23, 2011.