

ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL E EXTRATO HIDROALCOÓLICO DA *RUTA GRAVEOLENS* L. (ARRUDA) SOBRE EDEMA DE ORELHA EM CAMUNDONGOS

Anti-inflammatory activity of the essential oil and hydroalcoholic extract of *Ruta graveolens* L. (Rue) on ear edema in mice

Julia Livia Nonnenmacher¹; Bruna Spiller Mikulski¹; Silvane Souza Roman²

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

² Professora Titular do Departamento de Ciências da Saúde – Laboratório de Histologia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

Data do recebimento: 01/11/2016 – Data do aceite: 17/02/2017

RESUMO: O objetivo do trabalho foi o de verificar a atividade anti-inflamatória do óleo essencial e do extrato bruto da arruda, na dose de 100mg/kg em edema de orelha, em camundongos. Quarenta animais foram pré-tratados com o óleo essencial, dexametasona, veículo (grupo controle) e extrato hidroalcoólico durante 30 dias. No 31º dia, foi realizada a indução da inflamação com a aplicação tópica do óleo de cróton. Decorridas seis horas da aplicação do óleo de cróton, os animais foram eutanasiados para coleta das orelhas a fim de avaliar o peso, medida das orelhas, índice de edema, índice de inibição de edema, medida do edema e análise histológica. Houve uma redução significativa do peso corporal dos animais do grupo OE em relação aos grupos CTL, DEXA e EH, indicando toxicidade. O grupo OE teve uma redução no peso das orelhas em relação ao grupo EH+IND. Na medida e índice de edema foi visto uma redução no grupo EH+IND. A análise histológica mostrou redução da inflamação e edema nos grupos OE, EH e DEXA. A administração oral do óleo essencial e extrato de *Ruta graveolens* L. na dose de 100mg Kg⁻¹ foi eficaz em reduzir o índice de edema e processo inflamatório em camundongos.

Palavras-chave: *Ruta graveolens*. Inflamação. Edema

ABSTRACT: The objective of work was verify the anti-inflammatory activity of the essential oil and crude extract of rue, at a dose of 100mg/ kg in ear edema in mice. Forty animals were pretreated with essential oil, dexametha-

sone, vehicle (group CTL) and hydroalcoholic extract for 30 days. On the 31st day was performed induce inflammation by topical application of croton oil. After six hours of application of the croton oil, the animals were euthanized for collect of ears in order to realized weight, measured, edema index, index inhibition of edema, measured of edema and histological analysis. There was a significant reduction in body weight of the animals of the OE group compared to CTL groups, DEXA and EH, indicating toxicity. The EO group had a reduction in weight in relation to the ears EH + IND. In the measured and edema index was seen a reduction in EH + IND. Histological analysis showed reduced inflammation and edema in the EO groups, EH and DEXA. The Oral administration of essential oil from *Ruta graveolens* L. extract at a dose of 100mg Kg⁻¹ was effective in reducing the edema index and inflammation process in mice.

Keywords: *Ruta graveolens*. Inflammation. Edema.

Introdução

Durante muito tempo, o uso de plantas medicinais foi o principal recurso terapêutico utilizado para tratar doenças humanas (BADKE et al., 2011). Mundialmente, grande quantidade das medicações encontradas no mercado são derivadas diretas ou indiretamente de espécies vegetais (BRANDÃO et al., 2010) por possuírem uma ampla variedade biológica e cultural e que contam, portanto, com um arsenal considerável de conhecimentos e tecnologias tradicionais, entre os quais, evidencia-se o extenso acervo de saberes sobre o manuseio e utilização de plantas medicinais. Diversos grupos culturais aplicam as plantas como recurso terapêutico, sendo que, nos últimos anos, intensificou-se o uso como forma alternativa ou complementar aos tratamentos da medicina tradicional (BATTISTI et al., 2013).

Ruta graveolens L., conhecida por arruda, caracteriza-se pelas substâncias de aroma muito desagradáveis e às quais são conferidas propriedades terapêuticas e tóxicas próprias (SOUZA et al., 2011). É uma espécie prevista em farmacopeias de 28 países (LEMOS et

al., 2016), pertencente à família Rutaceae, é distribuída em todo o mundo e tem sido usada em tratamentos médicos desde os tempos dos gregos e romanos (KANNAN; BABU, 2012). Seu uso medicinal deve-se à existência de metabólitos secundários, com ênfase para flavonoides, cumarinas, ácidos orgânicos, terpenoides, lactonas e várias classes de alcaloides. A rutina, um dos flavonoides presentes nas folhas da arruda, desperta grande interesse farmacológico, por ser composta de vitamina P (bioflavonóides), a qual é solúvel em água, composta de citrina e hesperidina, assim como flavonas e flavonoides. Este composto é importante para absorção da vitamina C no organismo, assim como para aumentar a resistência dos vasos capilar e regular a absorção (RATHEESH et al., 2009).

A presença desses compostos concede a essa espécie propriedades estimulante, diurética, anti-inflamatória e antineoplásica, além de ter seu uso investigado no tratamento de dermatoses, como psoríase e vitiligo (RATHEESH, et al., 2013; LEMOS et al., 2016), e ainda apresenta atividades contra infecções, problemas digestivos e doenças musculares (HUERTAS et al., 2016), combate à calvície,

ansiedade e insônia, incontinência de urina, reumatismo, dermatite e artrite (RATHEESH et al., 2013). Em doses moderadas, preparações contendo esta planta ainda são utilizadas no combate à gripe, enxaqueca, flatulência e possui atividades emenagoga, anti-helmíntica, anti-hemorragica, vermífuga, abortiva, carminativa, emoliente, antiespasmódica, analgésica, diaforética e estimulante (BARBOSA et al., 2000). As suas folhas e sementes possuem propriedades antiparasitárias (SOUZA et al., 2011). Os alcaloides da arruda são espasmolíticos, calmantes, reguladores da atividade cardíaca, reduzem a dor de cabeça, estimulam a digestão e a secreção biliar (MACHADO; BRIGHENTE, 2003).

Com base na utilização comum desta planta em medicina popular e pelas suas propriedades terapêuticas, incluindo a anti-inflamatória, buscou se por meio de novos protocolos e modelo animal avaliar o efeito anti-inflamatório da arruda em camundongos, por meio de edema de orelha induzido por carragenina. A inflamação é uma resposta complexa de defesa que ocorre após dano celular causado por micro-organismos, agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas, substâncias cáusticas), necrose tecidual e/ou reação imunológica (ativação de leucócitos). Sem a inflamação, as infecções se desenvolveriam descontroladamente, as feridas nunca cicatrizariam e o processo destrutivo nos órgãos atacados seria permanente (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004).

Considerando as propriedades terapêuticas da *R. graveolens*, é de extrema importância dar continuidade a estudos farmacológicos a fim de contribuir na comprovação dos efeitos benéficos à população. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi o de verificar a atividade anti-inflamatória do óleo essencial e extrato bruto de *R. graveolens* na dose de 100mg.Kg⁻¹, sobre inflamação induzida por óleo de cróton, em camundongos Swiss.

Material e Métodos

Coleta e Identificação da Planta

A planta foi coletada no período do inverno e, portanto, sem floração, no distrito de Capôere, longitude 27° 45' 00.17" S e latitude 52° 16' 00.06" O, próximo ao município de Erechim, em uma propriedade particular, a fim de obter um volume razoável para possibilitar a extração do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico. Após, foi identificada e uma exsicata foi registrada no Herbário Padre Balduino Rambo da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, sob número HPBR 11.576. Foram utilizadas, no estudo, todas as partes do material vegetal, exceto as raízes.

Obtenção do Óleo Essencial e do Extrato Bruto de Arruda

O material vegetal coletado foi seco em estufa de circulação de ar a 40°C até peso constante e, em seguida, processado em moinho de facas. O óleo essencial foi extraído pelo método de hidrodestilação em aparelho clevenger no laboratório de Biotecnologia Vegetal da URI/Erechim. Foram utilizadas 100g do pó obtido, submerso em dois litros de água destilada e determinado o rendimento de extração do óleo essencial (% p.v⁻¹). Como o material vegetal fica submerso na água, na hidrodestilação, os compostos voláteis e semi-voláteis, por possuírem tensão de vapor mais elevada que a água, são arrastados (SEFIDKON et al., 2007) e coletados na forma de óleo essencial. Após a extração, o óleo foi transferido para um recipiente de vidro (tipo âmbar) e mantido a -20°C para posterior utilização.

O extrato bruto hidroalcoólico foi obtido pela técnica de maceração, onde o material vegetal permaneceu submerso no líquido extrator (álcool: água, na proporção 70:30)

durante 7 dias. Após, o extrato foi concentrado por rotaevaporação e seco por liofilização para determinação do rendimento de extração (% p/p).

Animais de Experimentação e Cuidados Éticos

Para todos os testes foram utilizados camundongos machos Swiss com 60 dias de idade, pesando entre 30 e 40g. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da URI/Erechim, sob número 094/PIA/11. No final de cada análise, os animais foram eutanasiados com dose letal de anestésico Zoletil IM®.

Delineamento Experimental

Para a realização do experimento, foram utilizados 32 camundongos Swiss provenientes do Laboratório de Experimentação Animal da URI/Erechim. Os animais foram acondicionados em caixas separadas com 8 animais cada, a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e um ciclo de 12h luz/12h escuro, com acesso à água e alimentação *ab libitum*. Foram observados e registrados, diariamente, os dados fisiológicos quanto ao peso corporal e sinais clínicos de toxicidade como piloereção, diarreia e irritabilidade (KHERA, 1984) e alterações comportamentais anormais durante todo o estudo.

Atividade Anti-Inflamatória

Modelo de Edema de Orelha por Carragenina

Para a avaliação do possível efeito anti-inflamatório e anti-edematoso do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico de *R. graveolens* L., foi utilizado o protocolo experimental de edema de orelha, segundo (ROMAY et al., 1998).

A inflamação foi induzida no 31º dia com aplicação, pela via tópica, do óleo de cróton (agente flogístico) na orelha direita de cada camundongo, enquanto que a orelha esquerda foi utilizada para os grupos não induzidos.

Trinta dias antes da injeção do agente flogístico, os animais foram divididos em 4 grupos com 8 animais cada: não induzido (N-IND), dexametasona (DEXA), extrato hidroalcoólico (EH) e óleo essencial (OE), e após a indução da inflamação, foram subdivididos entre grupo induzido (IND), grupo induzido + dexametasona (DEXA+IND), grupo induzido + óleo essencial (OE+IND), grupo induzido + extrato hidroalcoólico (EH+IND), grupo não induzido (N-IND), grupo óleo essencial (OE+N-IND), grupo extrato hidroalcoólico (EH+N-IND) e grupo dexametasona (DEXA+N-IND).

Os animais foram pré-tratados com o óleo essencial e/ou dexametasona e/ou veículo e/ou extrato hidroalcoólico de acordo com o grupo de animais. O óleo essencial e o extrato hidroalcoólico na dose de $100\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ foram administrados via sonda gástrica e a dexametasona foi administrada na dose de $10\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$, via intraperitoneal, durante 30 dias.

Decorridas seis horas da aplicação do agente flogístico, os animais dos diferentes grupos foram eutanasiados para coleta das orelhas direita e esquerda a fim de avaliar o peso, medida das orelhas, análise histológica, índice de edema, índice de inibição de edema. O percentual dos índices de edema e inibição de edema foi calculado conforme Silva (2015). As orelhas direita e esquerda dos camundongos foram medidas com auxílio do paquímetro digital, e após a coleta, foram pesadas em balança semi-analítica e fixadas em formol tamponado 10% por 24h, emblocadas em parafina, seccionadas à $4\mu\text{m}$ e coradas com hematoxilina e eosina para análise histopatológica em microscopia de luz, onde foram tabulados os parâmetros

observados em uma escala de 0 a 3 (ausente, pouco, moderado e intenso).

Análise Estatística

Os resultados foram expressos através de média ± desvio padrão (Média ± DP). O tratamento estatístico foi realizado através da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de comparação múltipla de Tukey, usando *software* validado (GraphPad Prism6®). A análise estatística dos dados referentes à histologia foi realizada pelo teste de distribuição não paramétrica Kruskal Wallis do Bioestat, seguido do teste Student-Newman-Keuls. Considerou-se um nível de significância de 5%.

Resultados

Peso Corporal

A Tabela 1 mostra o peso corporal dos animais dos diferentes grupos ao longo do tratamento (0-15; 0-30, respectivamente). Observou-se um aumento na variação de peso corporal do grupo EH em relação ao CTL e DEXA. Esta variação de peso permanece no final do tratamento (15-30) nos grupos EH e DEXA em relação ao CTL. Além disso, observou-se uma redução significativa da variação peso corporal do grupo OE (0-15)

Tabela 1 - Variação de peso corporal (g) dos animais dos diferentes grupos ao longo de 30 dias

Grupos/ Dias	0 – 15	0 – 30	15 - 30
EH	4,91±1,91* ^b	6,02±1,68* ^b	1,29±1,76*
OE	-1,97±0,98* ^{ab}	0,81±1,34* ^{ab}	1,16±1,01
DEXA	1,61±1,46	-3,16±2,11*	1,61±1,28*
CTL	0,43±1,04	-0,17±0,85	-0,46±1,25

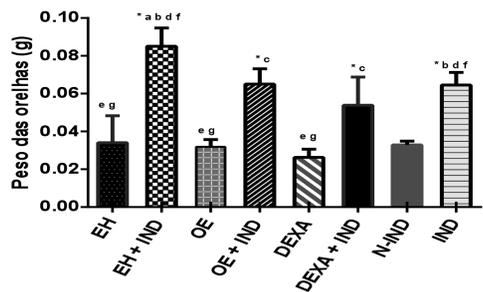
Os resultados estão expressos em média ± DP tendo significância $p < 0,001$ onde, * a diferença é significativa em relação ao grupo CTL; ^a diferença significativa em relação ao grupo; ^b diferença significativa em relação ao DEXA.

em relação ao grupo CTL, DEXA e EH. O grupo OE teve um aumento na variação de peso significativo (0-30) em relação ao grupo DEXA e uma redução de peso significativo em relação ao grupo EH. Os dados mostram, ainda, uma diminuição na variação do peso do grupo DEXA (0-30) em relação ao grupo CTL.

Peso das Orelhas

A indução com óleo de cróton provocou aumento significativo no peso das orelhas em relação ao não induzido. Os tratamentos EH, OE e DEXA não induzidos não diferiram entre si e em relação ao controle não induzido. Além disso, observa-se uma redução significativa do peso das orelhas do grupo EH em relação aos grupos OE+IND, DEXA+IND, bem como do grupo OE, quando comparado aos grupos OE+IND e DEXA+IND e do grupo DEXA comparado aos grupos OE+IND e DEXA+IND. Observa-se um aumento significativo do peso das orelhas do grupo EH+IND em relação aos grupos N-IND, IND, EH, OE e DEXA, assim como do grupo

Figura 1 - Peso das orelhas (g) dos animais dos diferentes grupos.



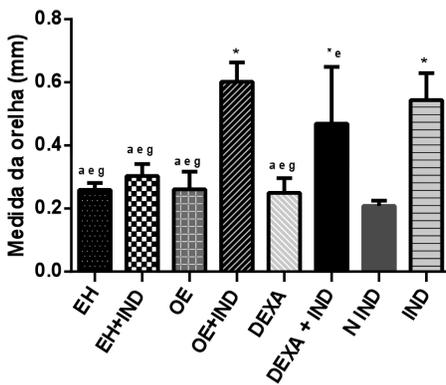
Os resultados expressam média ± DP, tendo significância $p < 0,05$ onde * mostra valor significativo em relação ao grupo N-IND; ^a mostra valor significativo em relação ao grupo IND; ^b mostra valor significativo em relação ao grupo EH; ^c mostra valor significativo em relação ao grupo EH + IND; ^d mostra valor significativo em relação ao grupo OE; ^e mostra valor significativo em relação ao grupo OE+IND; ^f mostra valor significativo em relação ao grupo DEXA; ^g mostra valor significativo em relação ao grupo DEXA + IND.

OE+IND em relação ao grupo N-IND e uma redução neste em relação ao grupo EH-IND e do grupo DEXA+IND comparado com o grupo N-IND e redução do peso em relação ao EH-IND. O grupo IND apresentou um aumento no peso em relação aos grupos N-IND, EH, OE e DEXA.

Medida das Orelhas

As medidas das orelhas dos diferentes grupos (Figura 2) mostram diferença do grupo EH+IND quando comparado com os grupos OE+IND, DEXA+IND e IND.

Figura 2 - Medida das orelhas (mm) dos animais dos diferentes grupos.

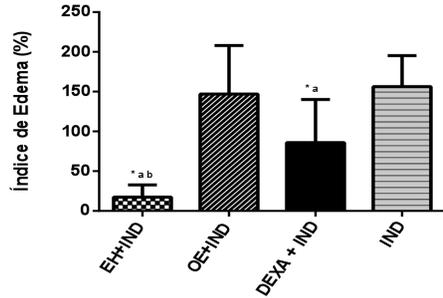


Os resultados expressam média ± DP, tendo significância $p < 0,05$ onde * mostra valor significativo em relação ao grupo não induzido; ^a mostra valor significativo em relação ao grupo induzido; ^b mostra valor significativo em relação ao grupo EH; ^c mostra valor significativo em relação ao grupo EH+induzido; ^d mostra valor significativo em relação ao grupo OE ^e mostra valor significativo em relação ao grupo OE+induzido; ^f mostra valor significativo em relação ao grupo DEXA; ^g mostra valor significativo em relação ao grupo DEXA+induzido.

Índice de Edema e Inibição de Edema

Observa-se que o índice de edema das orelhas do grupo EH+IND teve uma redução significativa em relação ao grupo OE+IND, ao DEXA+IND e ao grupo IND (Figura 3).

Figura 3 - Índice de edema (%) das orelhas dos animais dos diferentes grupos.

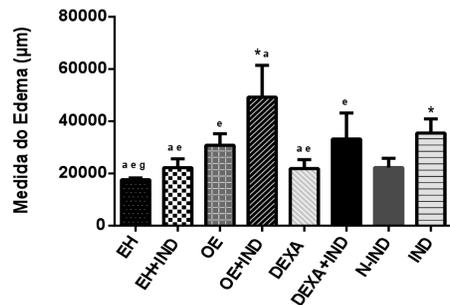


Os resultados expressam média ± DP tendo significância com $p < 0,05$. Onde * mostra valor significativo em relação ao grupo IND; ^a valor significativo em relação ao grupo OE+IND; ^b valor significativo em relação ao grupo DEXA+IND.

Medida de Edema

Conforme Figura 4, constatou-se redução na medida do edema das orelhas do grupo EH+IND em relação ao grupo IND e OE+IND. O grupo OE+IND apresentou um aumento significativo na medida em relação aos grupos IND e N-IND, bem como do grupo IND em relação ao grupo N-IND.

Figura 4 - Medida de edema (µm) das orelhas dos animais dos diferentes grupos



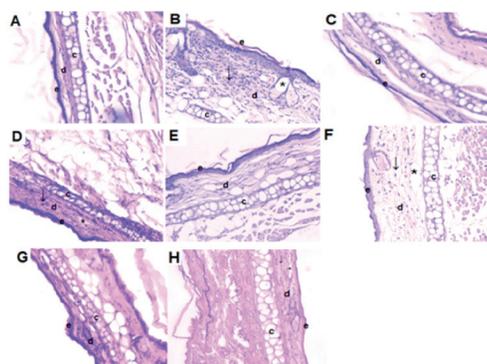
Os resultados expressam média ± DP, significância com $p < 0,05$. * mostra valor significativo em relação ao grupo não induzido; ^a mostra valor significativo em relação ao grupo induzido; ^b mostra valor significativo em relação ao grupo OE+IND; ^c mostra valor significativo em relação ao grupo DEXA+IND.

Análise Histológica

A análise histológica dos parâmetros de inflamação e edema é apresentada na

Figura 5, na qual as Figuras 5A (N-IND), 5C (DEXA), 5E (OE) e 5G (EH) mostram a epiderme, derme e cartilagem de um tecido normal. Na Figura 5B (grupo IND), observa-se intenso processo inflamatório com presença de células inflamatórias e edema, quando comparado aos demais grupos, demonstrando a ação do óleo de cróton. As Figuras 5D (DEXA+IND), 5F (OE+IND) e 5H (EH+IND) mostram intensa redução do processo inflamatório e edema.

Figura 5 - Fotomicrografia da orelha de camundongos dos diferentes grupos.



Epiderme (e); derme (d); cartilagem (c); células inflamatórias (I) e edema (*). Hematoxilina e Eosina. 10x.

Discussão

O emprego de plantas na terapêutica e na alimentação deve ser limitado a plantas conhecidas e/ou corretamente identificadas, pois podem ocorrer intoxicações com o uso de espécies vegetais, provocando graves eventualidades. Não tendo seus perfis toxicológico e farmacodinâmico bem conceituado (CAMPOS et al., 2016). O acompanhamento da massa corporal de modelos animais é um importante indicador para a avaliação da toxicidade de uma substância (JAHN; GÜNZEL, 1997). Os resultados encontrados para este parâmetro mostram que os animais que receberam o óleo essencial (OE) apresentaram indicativos de toxicidade nas fases iniciais do

tratamento quando comparado com os demais grupos e, em especial, com o grupo tratado com o extrato. No final do tratamento, houve recuperação do peso corporal dos animais. Já os animais do grupo EH tiveram um aumento nas fases iniciais e ao longo do tratamento. Isso pode ser explicado pelo fato da planta apresentar glicosídeos, os flavonoides, substâncias compostas por uma parte de açúcar e outra de genina. Sendo assim, estes podem ser os responsáveis pelo aumento de peso (TORIANI; OLIVEIRA, 2006).

O manejo correto de uma ferida, lesão ou fenda cutânea, bem como o emprego de medicamentos ou de produtos tópicos em seu tratamento é essencial para que possa ocorrer uma cura adequada da área de pele lesada (FILADELPHO et al., 2009).

A inflamação é uma resposta de adaptação provocada por estímulos ou condições desfavoráveis, tais como infecções e lesão tecidual. O processo inflamatório implica gasto de energia metabólica, dano e destruição dos tecidos do hospedeiro, e até mesmo risco de sepse, falência de múltiplos órgãos e morte. O papel principal da inflamação é a resolução de infecções e o reparo de danos, para que as células voltem à condição de homeostasia. A inflamação aguda é reconhecida por uma resposta de curto prazo, que resulta em infiltração de leucócitos, perda do estímulo e reparo tecidual. Ao mesmo tempo em que a inflamação crônica é uma resposta prolongada que abrange destruição tecidual e constantes tentativas de reparo (CRUZ, 2016).

O conjunto de resultados mostra o aumento de peso das orelhas nos grupos induzidos, resultado já esperado em função da indução da inflamação. Por outro lado, nos grupos não induzidos houve redução do peso das orelhas pelo fato de que não foram expostos ao agente flogístico. O aumento significativo do peso das orelhas dos animais do grupo

EH+IND pode ser explicado em função do aumento do peso corporal dos animais deste grupo ter sido superior aos demais grupos, o que acarretou em aumento no peso da orelha. Entretanto, pode-se observar que o tratamento com o óleo essencial de arruda foi eficaz em reduzir o edema após a indução quando comparado com o grupo EH + IND. O tratamento com extrato bruto de *R. graveolens* L. não foi eficaz em reduzir o edema quando comparado com os demais grupos. Contudo, o tratamento com a dexametasona apresentou resultados positivos na redução do processo inflamatório, haja vista se tratar de uma droga de referência de efeito comprovado, apresentando grande eficácia na diminuição da inflamação nas orelhas de camundongos causada por óleo de cróton, que é empregado como modelo farmacológico para indução de inflamações cutâneas e alergias, pelo fato de apresentar ação vesicante e irritante de pele (MARSON et al., 2009).

Com relação à porcentagem de inibição de edema, pode-se constatar que o tratamento com o óleo essencial de arruda não foi eficaz em reduzir as medidas das orelhas após a indução quando comparado com os grupos EH + IND e DEXA+IND. Novamente, o tratamento com dexametasona apresentou resultados positivos na redução das medidas das orelhas. O resultado do grupo N-IND era esperado em função de não ter sido induzido edema, assim como o resultado do grupo IND que, após a indução, não recebeu tratamento algum. Vale salientar que a droga de referência não foi eficaz na redução do índice de inibição de edema mostrando a sua eficácia somente como um fármaco anti-inflamatório e não anti-edematoso, conforme prevê a literatura (REIS et al., 2016).

Os resultados encontrados através da análise do índice de edema mostram redução pelo grupo EH+IND, mostrando a eficiência do extrato bruto na dose de 100mg.Kg⁻¹ em reduzir o edema de orelha. O grupo tratado

com dexametasona apresentou uma redução significativa no índice de edema em relação ao grupo tratado com o óleo essencial de *Ruta graveolens* L., resultado já esperado.

O conjunto de resultados encontrados através da análise da medida de edema vem ao encontro com os dados do índice de edema e índice de inibição de edema, no qual o extrato apresentou efeito protetor, reduzindo o edema.

Segundo Nwaehujor et al. (2014), a inflamação é um processo fisiopatológico e um mecanismo protetor, sendo uma resposta de tecidos vivos para ferimentos, é mediada por moléculas produzidas por leucócitos e macrófagos, além da ativação de enzimas que levam a ruptura do tecido e formação de edema em virtude do extravasamento líquido e de proteínas, além da acumulação dos leucócitos nos locais inflamados.

O estudo histopatológico revelou que a dexametasona, uma droga de referência, protegeu de um intenso processo inflamatório na orelha dos animais após a indução do edema e inflamação pelo óleo de cróton. Este fármaco é largamente utilizado, sendo indicado como adrenocorticoide, antiasmático, antialérgico e anti-inflamatório e sua administração pode ser feita por via sistêmica e por inalação local, instilação nasal e aplicações oftálmica, ótica e tópica (KOROLKOVAS, 2008). Por conta disso, é utilizado como controle positivo em estudos inflamatórios na área de pesquisa farmacêutica. Da mesma forma, verificou-se a eficácia do óleo essencial de arruda na dose de 100mg.Kg⁻¹ em proteger o processo inflamatório após o uso durante 30 dias anterior à indução da inflamação, e da eficácia do extrato bruto de arruda na dose de 100mg.Kg⁻¹, o qual reduziu eficientemente o processo inflamatório após o uso durante 30 dias e a indução de inflamação. Esses resultados, embora sejam inferiores do que aqueles encontrados nos grupos tratados com o dexametasona são promissores e dão

respaldo científico para dar continuidade com os efeitos farmacológicos produzidos pelo óleo essencial de arruda nos processos inflamatórios de cicatrização de feridas. Outro resultado satisfatório diz respeito à ausência de efeito tóxico do tratamento prolongado do extrato hidroalcoólico de arruda durante 30 dias nos camundongos, garantindo o uso por via oral.

Ressalta-se que outros modelos de inflamação deverão ser utilizados para comprovação das propriedades farmacológicas do óleo testado, o que proporcionará uso adequado e seguro pela população. O uso de produtos naturais sempre é visto como inofensivo, no entanto, só a comprovação científica é que validará os mesmos, viabilizando fitoterápicos

para o mercado e trazendo benefícios para a sociedade em geral.

Conclusão

A administração oral do extrato bruto de *R. graveolens* L. na dose de 100mg.Kg⁻¹ foi eficaz na profilaxia do processo inflamatório e edema cutâneo induzido pelo óleo de cróton. O óleo essencial de *R. graveolens* L. na dose de 100mg.Kg⁻¹ protegeu, de forma parcial, o processo inflamatório e edema e, ainda, mostrou indícios de toxicidade em camundongos, não sendo segura sua utilização como um fitoterápico.

REFERÊNCIAS

- BADKE, M. R. et al. Plantas Medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola de Enfermagem Anna Nery**, v. 15, n. 1, 2011.
- BARBOSA, A. S. et al. Plantas Medicinais: Aspectos do Uso de Fitoterápicos na Melhoria da Qualidade de Vida Humana. In: Anais/Catálogo de Resumos do X Encontro de Iniciação à Docência. X Encontro de Iniciação à docência. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 2007. **Anais ...** João Pessoa, 2007.
- BATTISTI, C. et al. Plantas medicinais utilizadas no município de Palmeira das Missões, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 3, p. 338-348, 2013.
- BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.
- CAMPOS, S. C. et al. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 18, n. 1, supl. I, p. 373-382, 2016.
- CRUZ, F. F. **Efeito da cafeína e dos receptores de adenosina na inflamação induzida por cobre em larvas de Zebrafish (*Danio rerio*)**. 2016. 69 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, 2016.
- FILADELPHO, A. L. et al. Aspectos histológicos do implante de matrizes de colágeno no tecido subcutâneo de ratos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.7, n. 12, 2009.
- HUERTAS, S. J. M. et al. Inocuidad citotóxica y mutagénica de los aceites esenciales de *Rosmarinus officinalis* L. y *Ruta graveolens* L. promisorios para el tratamiento complementario de la infección por *Helicobacter pylori*. **Actualidades Biológicas**, v. 38, n. 104, p. 37-44, 2016.

- JAHN, A. I.; GÜNZEL, P. K. H. The value of spermatology in male reproductive toxicology: do spermatologic examinations in fertility studies provide new and additional information relevant for safety assessment? **Reproductive Toxicology**, v.11, n. 2/3, p.171-178, 1997.
- KANNAN, R.; BABU, U. V. Identity and pharmacognosy of *Ruta graveolens*. **Linn. Ancient Science of Life**, v.32, n. 1, p.16-19, 2012.
- KHERA, K. S. Maternal toxicity – a possible fator in malformations in mice. **Teratology**, v. 29, n. 3, p. 411-416, 1984.
- KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 15 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.
- KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- LEMONS, S. D. C., et al. Germinação in vitro e desenvolvimento pós-seminal de *Ruta graveolens* L. sob influência de fenantreno e benzo[a]pireno, **Revista Ciência Agronômica**, v. 47, n. 4, p. 737-743, 2016.
- MACHADO, K.; BRIGHENTE, I. **Avaliação da toxicidade de plantas ornamentais frente ao teste com *Artemia salina* Leach**. Relatório (Estágio de Conclusão de Curso em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.
- MARSON, C. V. et al. Preparo de uma formulação tópica e avaliação antiinflamatória do extrato *Blutaparou portulacoides*. In: XIII Encontro Latino de Iniciação Científica, IX Encontro Latino Americano de Pós Graduação e III Encontro Latino de Iniciação Científica Junior, 2009. São José dos Campos. **Anais ...** São José dos Campos, Universidade do Vale do Paraíba, 2009.
- NWAEHUIJOR, C. O. et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant activities of *Mallotus oppositifolius* (Geisel) methanol leaf extracts. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 805–810, 2014.
- RATHEESH, M., et al. Anti-inflammatory effect of quinoline alkaloid skimmianine isolated from *Ruta graveolens* L. **Inflammation Research**, v. 62, n. 4, p. 367–376, 2013.
- RATHEESH, M., et al. Methanolic extract of *Ruta graveolens* L. inhibits inflammation and oxidative stress in adjuvant induced model of arthritis in rats. **Inflammopharmacology**, v. 17, n. 2, p. 1-6, 2009.
- REIS, F. F., et al. Pré-tratamento com dexametasona atenua a lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica em modelo experimental, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n.3, p.166-173, 2016.
- ROMAY, C., et al. Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation. **Inflammation Research**, v. 47, n. 8, p. 334-338, 1998.
- SEFIDKON, F., et al. The effect of distillation methods an stage of plant growth on the essential oil content and composition of *Satureja rechingeri*, **Food Chemistry**, v. 100, p. 1054-1058, 2007.
- SILVA, R. O. **Avaliação da toxicidade aguda e subaguda do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha**. 2015. 79 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes, Aracaju, 2015.
- SOUZA, J. S.; ROSA, M. L. S.; POSSENTI, C. G. R.; DIAZ, J. D. S. Ensaios na utilização de arruda (*Ruta graveolens* L.) Em piolhos de búfalos (*Haemaphysalis tuberculatus*). In: XVI Seminário Institucional de Ensino, Pesquisa e Extensão, XVI Mostra de Iniciação Científica, IX Mostra de Extensão, 2011, Cruz Alta – RS, **Anais ...** Cruz Alta, 2011.
- TORIANI A; OLIVEIRA L. ***Ruta graveolens* L. (arruda): O conhecimento e suas particularidades**. Monografia - pós-graduação “Lato Sensu” - Especialização em Fitoterapia. Faculdades Integradas “Espírita”. Curitiba, 2006.