

Efeitos do extrato da *Ximenia americana* L. associado a corticoide e exercício no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica induzida em *Rattus norvegicus*

Effects of *Ximenia americana* L. extract associated with corticoid and exercise in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease induced in *Rattus norvegicus*

Efectos del extracto de *Ximenia americana* L. asociado a corticoid y ejercicio en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducida en *Rattus norvegicus*

Recebido: 17/08/2021 | Revisado: 22/08/2021 | Aceito: 26/08/2021 | Publicado: 29/08/2021

Francisco Aldo Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3613-759X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: far09@gmail.com

Wellington dos Santos Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1114-773X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: wellingtonsantos@ccs.uespi.br

Valdileia Teixeira Uchôa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-6335>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: vtuquimica@yahoo.com.br

Carlos Henrique da Silva Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-6723>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: chsfran@gmail.com

Maria Eduarda Carvalho Santos de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-2664>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: mariaeduardasantosaraujo@hotmail.com

Gilmania Francisca Sousa Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-601X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: gilmaniasousa@hotmail.com

Renata da Silva Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9969-226X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: renatacarneiro2@hotmail.com

Antônio Luiz Martins Maia Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-8003>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: almmaiaf@ccs.uespi.br

Resumo

Essa pesquisa tem como objetivo observar a influência do exercício aeróbico associado ao uso de corticoide e extrato aquoso das cascas do caule de *Ximenia americana* L. no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Utilizaram-se três doses de papaína via nasal em sete grupos de ratos Wistar machos a fim de induzir resposta inflamatória pulmonar. Os grupos foram divididos em G1 (exercício + inflamação + corticoide), G2 (exercício + inflamação), G3 (inflamação + exercício + *X. americana*), G4 (inflamação + *X. americana*), G5 (exercício + inflamação + *X. americana* + corticoide), G6 (inflamação) e G7 (controle). Após a eutanásia dos animais, realizou-se o lavado brônquico-alveolar, e coleta do coração e pulmão esquerdo para análises histomorfológicas (colorações em H.E., P.A.S e Tricromio de Masson). Verificou-se que houve o sucesso dos tratamentos realizados nos grupos G1, G2, G3, G4, G5 ao serem comparados com G7, com uma equivalência dos grupos tratados quanto à espessura da parede do VD em relação ao G6. Além disso, através das preparações coradas com H.E. provenientes de animais tratados, evidencia-se espaços aéreos dilatados e pequena infiltração de células inflamatórias. A análise qualitativa das lâminas coradas pelo P.A.S. mostra que há um número menor de células caliciformes produtoras de muco em preparações provenientes de ratos expostos a uma associação de esquemas de tratamentos, comparando-se com grupos em que

houve uma única forma de tratamento. O extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana* teve uma contribuição significativa no tratamento da DPOC, assim como o exercício físico aeróbio.

Palavras-chave: DPOC; *Ximenia americana* L.; Inflamação.

Abstract

This research aims to observe the influence of aerobic exercise associated with the use of corticosteroids and aqueous extract of the stem bark of *Ximenia americana* L. in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three doses of papain via the nasal route were used in seven groups of male Wistar rats in order to induce pulmonary inflammatory response. The groups were divided into G1 (exercise + inflammation + steroids), G2 (exercise + inflammation), G3 (inflammation + exercise + *X. americana*), G4 (inflammation + *X. americana*), G5 (exercise + inflammation + *X. americana* + steroids), G6 (inflammation) and G7 (control). After the animals were euthanized, bronchial-alveolar lavage was performed, and the heart and left lung were collected for histomorphological analysis (H.E., P.A.S. and Masson's trichrome stains). It was found that the treatments performed in groups G1, G2, G3, G4, G5 were successful when compared to G7, with an equivalence of the treated groups in terms of RV wall thickness in relation to G6. Furthermore, through the preparations stained with H.E. from treated animals, dilated air spaces and small infiltration of inflammatory cells are evident. Qualitative analysis of slides stained by P.A.S. shows that there is a smaller number of mucus-producing goblet cells in preparations from rats exposed to a combination of treatment regimens, compared to groups in which there was only one form of treatment. The aqueous extract of *X. americana* stem bark had a significant contribution in the treatment of COPD, as well as aerobic exercise.

Keywords: COPD; *Ximenia americana* L.; Inflammation.

Resumen

Esta investigación tiene como objetivo observar la influencia del ejercicio aeróbico asociado al uso de corticosteroides y extracto acuoso de la corteza del tallo de *Ximenia americana* L. en el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica. Se utilizaron tres dosis de papaína por vía nasal en siete grupos de ratas Wistar macho para inducir una respuesta inflamatoria pulmonar. Los grupos se dividieron en G1 (ejercicio + inflamación + esteroides), G2 (ejercicio + inflamación), G3 (inflamación + ejercicio + *X. americana*), G4 (inflamación + *X. americana*), G5 (ejercicio + inflamación + *X. americana* + esteroides), G6 (inflamación) y G7 (control). Después de la eutanasia de los animales, se realizó un lavado bronquial-alveolar y se recogieron el corazón y el pulmón izquierdo para análisis histomorfológico (tinciones H.E., P.A.S. y tricómico de Masson). Se encontró que los tratamientos realizados en los grupos G1, G2, G3, G4, G5 fueron exitosos en comparación con G7, con una equivalencia de los grupos tratados en términos de espesor de la pared del VD en relación con G6. Además, a través de las preparaciones teñidas con H.E. de los animales tratados, se evidencian espacios de aire dilatados y una pequeña infiltración de células inflamatorias. Análisis cualitativo de portaobjetos teñidos por P.A.S. muestra que hay un número menor de células caliciformes productoras de moco en preparaciones de ratas expuestas a una combinación de regímenes de tratamiento, en comparación con los grupos en los que solo había una forma de tratamiento. El extracto acuoso de corteza de tallo de *X. americana* tuvo una contribución significativa en el tratamiento de la EPOC, así como en el ejercicio aeróbico.

Palabras clave: EPOC; *Ximenia americana* L.; Inflamación.

1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada como um conjunto de sintomas respiratórios e limitação do fluxo de ar decorrentes da inflamação pulmonar e destruição dos alvéolos, estruturas responsáveis pelas trocas gasosas no pulmão (Gold, 2020). É uma doença tratável e evitável, causada majoritariamente pelo tabagismo e/ou exposição significativa a materiais particulados ou substâncias e gases nocivos (Alves *et al.*, 2010). Aliados a essas condições, a idade avançada, fatores genéticos, histórico de doenças pulmonares e o sedentarismo também se mostram fatores de risco para essa patologia (Larson & Webster, 2020; Ito & Barnes, 2009).

A DPOC afeta cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo e é considerado um grande problema de saúde pública, já que está entre as 10 maiores causas de mortes, segundo dados da organização mundial de saúde (OMS, 2018). Por ser uma doença crônica, a DPOC, quando diagnosticada como moderada ou grave, implica em um tratamento longo e contínuo, o que sinaliza grandes custos aos cofres públicos (Foster *et al.*, 2006).

Atualmente, os tratamentos disponíveis envolvem a retirada do estímulo negativo, como a cessação do cigarro, mudanças comportamentais e intervenções farmacológicas. No entanto, essas medidas preventivas ou terapêuticas atuam somente na interrupção da evolução da doença, não implicando em cura ou reversão total dos danos pulmonares (Fernandes *et*

al., 2017). Nesse contexto, faz-se necessário a busca por novas abordagens terapêuticas que atuem com eficiência e baixo custo, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida de pacientes com DPOC, além de profilaticamente diminuir os fatores de riscos e exacerbações, como o câncer (Possebon *et al.*, 2018).

As plantas medicinais são comumente utilizadas pela população em todo o mundo como tratamento e cura de várias enfermidades (Matos, 2007). O seu uso está aliado ao rico conhecimento da população, passado de geração a geração e relacionado à substituição de drogas sintéticas, o que pode ser justificado, por exemplo, pelos efeitos colaterais que a utilização desses medicamentos acarreta (Jeengar *et al.*, 2014; Adebayo *et al.*, 2015). As atividades farmacológicas das plantas são relacionadas à presença de compostos bioativos produzidos no metabolismo secundário dessas espécies vegetais, podendo atuar de forma positiva no organismo humano (Matos, 2009).

No Brasil, particularmente, destaca-se a utilização da *Ximenia americana* L., espécie pertencente à família Olacaceae, encontrada na região nordeste do País e conhecida popularmente como ameixa brava, ameixa do mato, etc (Brasileiro *et al.*, 2008). Tem utilização na medicina popular no tratamento de infecções da pele, tratamento de úlceras (Souza *et al.*, 2014), cicatrização de feridas cutâneas (Palma *et al.*, 2020), antinociceptiva (Dias *et al.*, 2018) e anti-inflamatória (Leal *et al.*, 2016). Todas as suas atividades farmacológicas estão aliadas à sua composição química, como a presença de taninos, esteroides/triterpenoides e flavonoides (Shettar *et al.*, 2015; Uchôa *et al.*, 2016). Estudo recente com extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana* indica a presença do flavonoide (-)-epicatequina com ação anti-inflamatória no tratamento de DPOC induzida em ratos fumantes (Carvalho *et al.*, 2020).

Neste trabalho, o extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana* foi avaliado no tratamento de enfisema pulmonar experimentalmente induzido em ratos Wistar. A influência do uso dessa planta medicinal no processo inflamatório pulmonar foi investigada na presença de exercícios aeróbicos e corticoide, buscando-se o desenvolvimento de métodos terapêuticos alternativos no tratamento de DPOC.

2. Metodologia

2.1 Material vegetal e extração

As cascas do caule de *X. americana* foram coletadas na cidade de Domingos Mourão, Piauí, Brasil (4° 09' 14.8" S; 41° 18' 28.3" W), em março de 2018. A planta foi identificada por um botânico e uma exsiccata está depositada no Herbário Afrânio Gomes Fernandes na Universidade Estadual do Piauí (UESPI) sob número HAF 03451. Para o processo de extração, as cascas do caule de *X. americana* foram lavadas em água corrente, adicionadas em um recipiente com água destilada e acondicionadas em geladeira por um período de 5 dias, seguindo as orientações da medicina popular. Após a filtragem, foi obtido o extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana*.

2.2 Animais

Todos os procedimentos *in vivo* foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UESPI) sob protocolo 0188/2018. Foram utilizados 35 ratos Wistar machos com idade entre 7 e 12 semanas, peso médio entre 250 e 300g e saudáveis, cedidos pelo Biotério do Núcleo de Pesquisa em Biotecnologia e Biodiversidade (NPBio) da UESPI. Durante todo o estudo, os animais foram mantidos em gaiolas plásticas em salas climatizadas com temperatura constante de 25 ± 1 °C em ciclo claro/escuro de 12h, com alimentação *ad libitum*. Os animais foram divididos aleatoriamente em 7 grupos experimentais descritos na Tabela 1.

2.3 Indução da resposta inflamatória pulmonar

A indução do enfisema pulmonar foi realizada via nasal por meio de instilação de três doses de papaína (0,5 mL/kg) dissolvida em solução fisiológica a 0,9%, correspondendo aproximadamente a 0,2 mg/kg por animal, seguindo o protocolo de Fusco *et al.* (2002), com algumas modificações. As doses foram administradas nos dias 01, 08 e 15 com auxílio de sonda de aspiração nº 4 modificada e acoplada à bomba de infusão por volume Lifemed® com taxa de infusão de 0,1 mL/min.

2.4 Tratamentos

Para o tratamento da lesão pulmonar, os animais foram acondicionados em caixas de acrílico com inalador **acoplado e** submetidos à inalação com 1 mL de dipropionato de beclometasona (400 mcg/kg solubilizado em 10 mL de solução fisiológica 0,9%) e/ou 10 mL de extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana*. A inalação foi feita uma vez ao dia durante 7 dias consecutivos.

Tabela 1. Divisão dos animais em grupos experimentais.

GRUPOS	DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO
(G1)	Animais tratados com corticoide (1 mL de dipropionato de beclometasona na dose de 400 mcg/kg solubilizado em 10 mL de solução fisiológica 0,9%) e submetidos à exercícios aeróbicos.
(G2)	Animais submetidos a exercícios aeróbicos.
(G3)	Animais tratados com 10 mL de extrato aquoso das cascas do caule de <i>X. americana</i> e submetidos à exercícios aeróbicos.
(G4)	Animais tratados com 10 mL de extrato aquoso das cascas do caule de <i>X. americana</i>
(G5)	Animais tratados com a associação de extrato de <i>X. americana</i> e corticoide e submetidos à exercícios aeróbicos.
(G6)	Animais submetidos à indução de enfisema pulmonar e sem tratamento
(G7)	Grupo controle (animais sadios)

Fonte: Autores.

Os animais submetidos a exercícios físicos foram acondicionados em recipiente de plástico contendo água suficiente para comportar o nado simultâneo de até dois animais. Eles foram submetidos a nado-forçado por 10 minutos, seguindo o protocolo de Porsolt (1977), com algumas modificações, onde foram observados quanto a seu desempenho e resistência. Após os tratamentos, os animais foram eutanasiados por excesso de anestesia e os pulmões e corações foram removidos, fixados em formol 10% e reservados para as análises histológicas e morfométricas.

2.5 Análises morfométricas do coração

Para a avaliação de desenvolvimento da *Cor pulmonale*, realizou-se uma secção transversal dos ventrículos no ponto médio da distância entre o ápice e o sulco coronário. Essas amostras foram fotografadas e as imagens analisadas quanto à espessura da parede do ventrículo direito (V.D), aferido no ponto médio da parede livre, e espessura da parede do ventrículo esquerdo (V.E), aferido no ponto médio entre os músculos papilares cranial e caudal. As análises foram realizadas no software Image J® versão 1.32j.

2.6 Análise histológica dos pulmões

Os fragmentos do pulmão esquerdo coletado de cada animal foram submetidos a processamento histológico de rotina e corados com hematoxilina-eosina (H.E.), ácido periódico de Schiff (P.A.S.) e tricromio de Masson (T.M.). As lâminas confeccionadas foram analisadas em microscópio óptico trinocular Olympus CX31, modelo YS100, equipado com câmera digital Olympus SC20 (Blue Lagoon Drive, Miami - U.S.A) e digitalizadas. O Intercepto Linear médio (Lm) foi mensurado a fim de quantificar a destruição das paredes alveolares. Para isso, as imagens digitalizadas sob aumento de 100 vezes foram sobrepostas a um retículo de 100 pontos e 50 retas utilizando dois campos microscópicos não coincidentes e foram contados o número de vezes que os interceptos cruzavam as paredes dos alvéolos, sendo o resultado obtido a partir da relação: $Lm = \text{comprimento total das retas (2500 } \mu\text{m)} / \text{número de vezes que os interceptos cruzaram as paredes dos alvéolos}$

Para quantificação de células calciformes, três campos microscópicos não coincidentes de cada lâmina foram analisados sob aumento de 400 vezes e fotografados. As imagens digitalizadas foram então analisadas com auxílio do programa de análise computacional de imagens *Image-J*[®] (Versão 1.32 para Windows).

2.7 Análises estatísticas

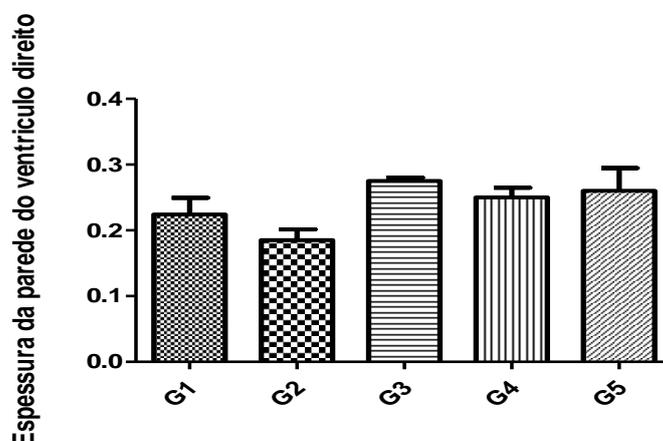
Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e, em seguida, ao teste Tukey. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software GraphPad Prism 5.0. Os resultados foram expressos como a média \pm erro-padrão da média (EPM). Valores de $p < 0,005$ foram considerados significativos.

3. Resultados e Discussão

3.1 Análise morfométrica do coração

Uma complicação comum na DPOC é a *Cor pulmonale*, que ocorre como uma resposta do ventrículo direito à hipertensão pulmonar provocada pelo estado inflamatório crônico. Verificou-se, de acordo com a Figura 1, que houve o sucesso dos tratamentos realizados nos grupos G1, G2, G3, G4, G5 ao serem comparados com o G7, com uma equivalência dos grupos tratados quanto à espessura da parede do ventrículo direito em relação ao grupo inflamado (G6).

Figura 1: Análise da espessura da parede do ventrículo direito do coração dos animais em estudo. Os valores representam médias (\pm desvio padrão) com $n = 5$ e $p < 0,05$.



Fonte: Autores.

Isso evidencia também a estabilização do processo de hipertrofia do ventrículo direito dos animais, assim como pesquisas de Walters *et al.* (2005) em que o uso de corticosteroide oral de curta duração na DPOC estável produz benefícios estatisticamente relevantes na função pulmonar, logo a ação local do medicamento por via inalatória teria diminuído o grau inflamatório e, por conseguinte, reduzido a hipertensão pulmonar e a sobrecarga do ventrículo direito. Uma revisão sistemática desenvolvida por Price *et al.* (2013) identificou que o uso de corticosteroides por pacientes com DPOC ajudam a evitar as exacerbações da doença.

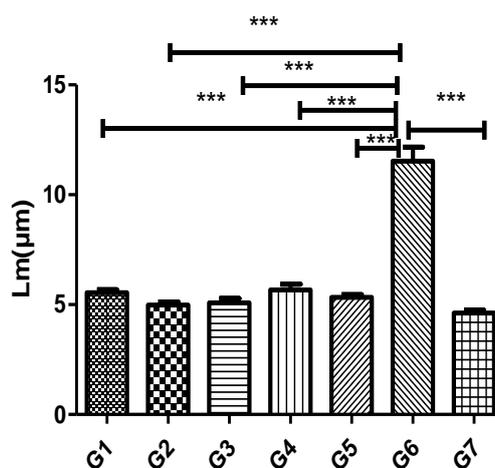
Estudos de Da Silva *et al.* (2018) e Leal *et al.* (2016) que evidenciam a ação terapêutica da *X. americana*, e estudos de Antônio *et al.* (2010) que denotam a eficácia do exercício físico, em especial o exercício aeróbico (na reabilitação respiratória da DPOC), embasam os resultados deste estudo. Como percebe-se estagnação da *Cor pulmonale* nos animais, os tratamentos supracitados (*X. americana* e exercício físico) têm de fato aplicabilidade terapêutica. Contudo, a análise estatística dos resultados não demonstrou significância em termos de vantagem de um tratamento em relação ao outro, o que ratifica a necessidade de pesquisas posteriores para aprofundar o conhecimento acerca do real potencial de tratamentos complementares.

3.2 Análise histológica do pulmão

3.2.1 Destruição dos Alvéolos

O grau de destruição alveolar é um elemento inerente à DPOC. Neste estudo, através das preparações coradas com H.E provenientes de animais tratados, evidencia-se espaços aéreos distais dilatados e, embora alguns alvéolos apresentem células inflamatórias, a infiltração por elas foi pequena. Não foi possível observar diferenças estatísticas entre os grupos tratados, o que nos leva a inferir que o dipropionato de beclometasona, eficaz no tratamento da DPOC, sobretudo nas suas exacerbações (Mahmood *et al.*, 2017) e que as propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e reparadoras da *X. americana* (Da Silva *et al.*, 2018; Leal *et al.*, 2016) ainda necessitam de mais estudos para provarem sua eficácia isolada no tratamento da DPOC, visto que o grau de melhora no alargamento alveolar nos grupos foi praticamente o mesmo.

Figura 2. Análise da morfometria pulmonar dos animais em estudo. Os valores representam médias (\pm desvio padrão) com $n = 5$ e $p < 0,05$.

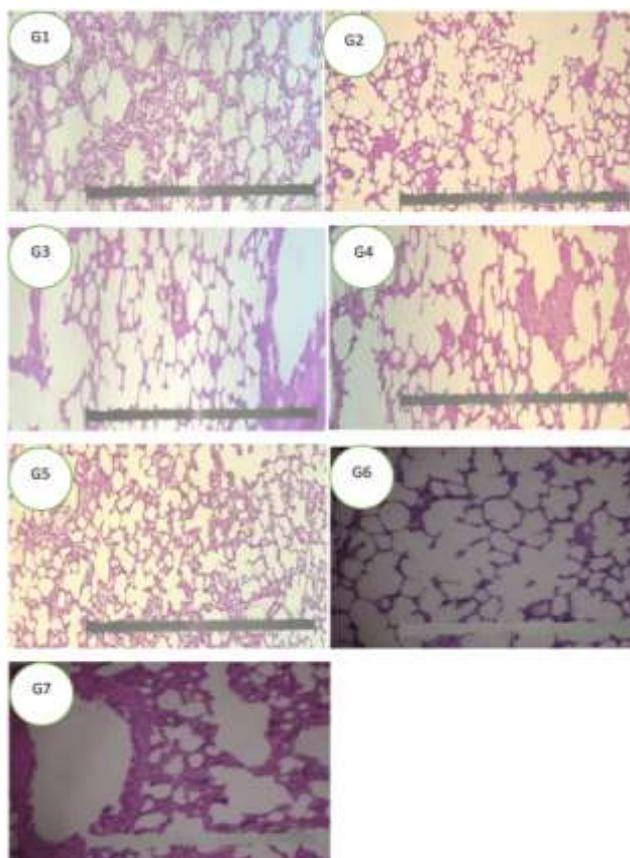


Fonte: Autores.

A Figura 3 traz o comparativo das lâminas coradas com H.E e evidencia que os grupos em que houve a indução do processo inflamatório apresentaram destruição da parede alveolar, quando comparado ao grupo controle negativo (G7),

apresentando processo inflamatório acentuado, com grande número de macrófagos e de neutrófilos formando abscessos, exibindo alterações estruturais e inflamatórias compatíveis com DPOC em ratos, como descreve dos Santos Alves *et al* (2010). Da mesma forma, encontrou-se resultados positivos nos tratamentos admitidos aos animais tanto com exercício físico isolado quanto em combinações de tratamentos com *X. americana* e Corticoide.

Figura 3. Fotomicrografias histológicas do pulmão. Lâminas realizadas em corte de 5 µm e coradas com H.E.

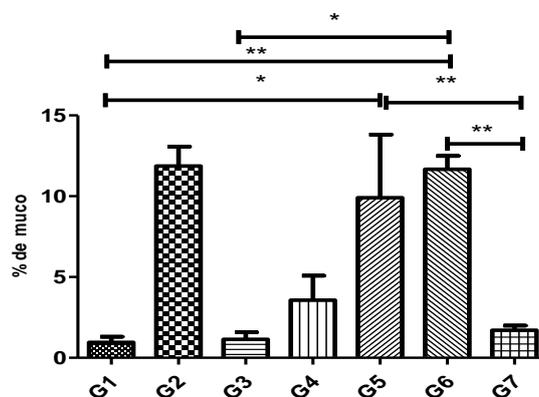


Fonte: Autores.

3.2.2 Quantificação de muco

A análise qualitativa das lâminas coradas pelo P.A.S é mostrada nas Figuras 4 e 5.

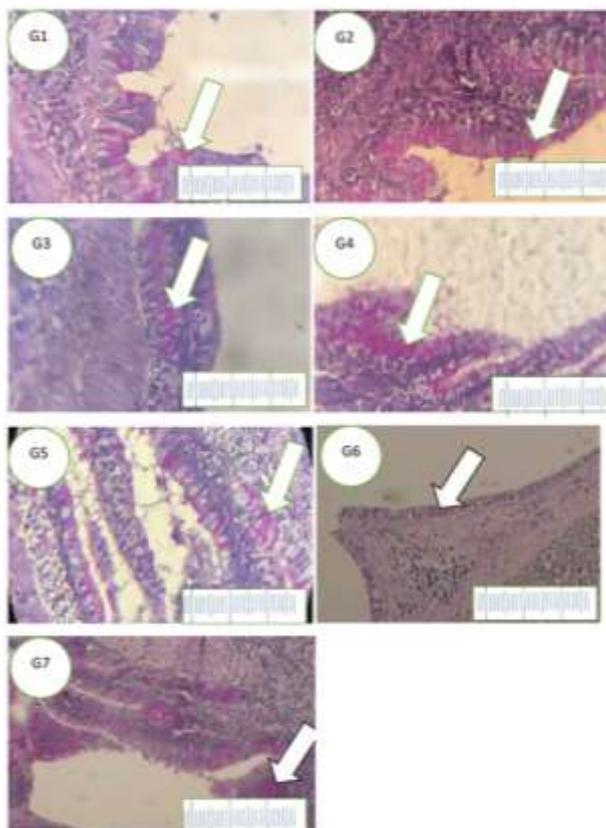
Figura 4. Análise da porcentagem de muco no tecido pulmonar dos animais em estudo. Os valores representam médias (\pm desvio padrão) com $n = 5$ e $p < 0,05$.



Fonte: Autores.

Observando-se a Figura 4 é possível afirmar que os animais dos grupos G2, G5 e G6 apresentaram maior produção de muco, havendo diferença significativa quando comparados aos demais grupos.

Figura 5. Imagens das células caliciformes dos pulmões com inflamação induzida por papaína. Lâminas realizadas em corte de $5 \mu\text{m}$ e coradas com P.A.S. As setas indicam a presença de muco.



Fonte: Autores.

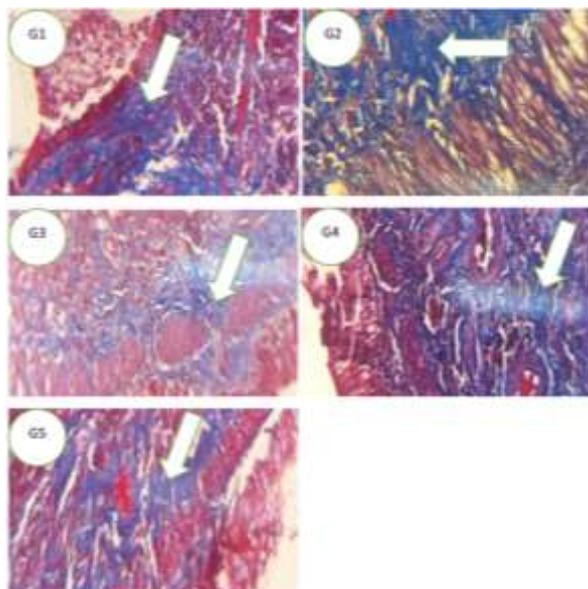
Em análise das Figuras 4 e 5 é possível observar que há um número menor de células caliciformes produtoras de muco em preparações provenientes de ratos expostos a uma associação de esquemas de tratamento, comparando-se com grupos

em que houve uma única forma de tratamento. Nos grupos G1 e G3, por exemplo, as células caliciformes se apresentam de forma difusa e em pequena quantidade, enquanto nos grupos G2 e G4 elas aparecem agrupadas e em grande quantidade.

3.2.3 Presença de fibras colágenas

A Figura 6 traz as micrografias das lâminas coradas com Tricrômio de Masson.

Figura 6. Imagens representativas de fibras colágenas nos alvéolos (indicadas em azul pelas setas). Lâminas realizadas em corte de 5 μ m e coradas com Tricrômio de Masson.



Fonte: Autores.

Em análise da Figura 6 é possível observar que todos os grupos submetidos à inflamação por papaína apresentaram grande quantidade de fibras colágenas nos alvéolos, sem diferença estatística entre as preparações, o que ratifica a necessidade de mais estudos que avaliem a eficácia do tratamento de DPOC na redução ou estagnação da quantidade de fibras de colágeno no pulmão.

4. Conclusão

Este trabalho demonstra que o extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana*, aliada ao uso de beclometasona, reduz alterações histológicas e morfológicas da DPOC, como quantidade de células inflamatórias no lavado brônquico-alveolar e de células caliciformes produtoras de muco no pulmão. As alterações histomorfológicas encontradas nesse estudo corroboram com o estudo desenvolvido por Seo *et al.* (2016), que demonstra alterações típicas da asma, um tipo de doença obstrutiva pulmonar, em camundongos aos quais foi administrada ovoalbumina, como hiperplasia de células caliciformes e aumento da produção de muco. Esses resultados também foram encontrados nos animais utilizados neste experimento, os quais foram induzidos à inflamação pulmonar por administração de papaína, e a redução dessas alterações demonstra a validade das terapias utilizadas.

O extrato das cascas do caule de *X. americana* reduziu ainda o alargamento alveolar provocado pela destruição dos septos intralveolares, diminuindo a quantidade de células inflamatórias no lavado broncoalveolar e atenuando a produção de muco, destacando a *X. americana* como um importante produto natural, justificando seu uso no tratamento da DPOC. Além

disso, o exercício físico também se mostrou eficaz na redução dos mesmos parâmetros, sem vantagem de um modelo de tratamento em relação ao outro.

Em análise dos dados, observa-se que o extrato aquoso das cascas do caule de *X. americana* atua de forma positiva na redução da inflamação pulmonar em camundongos, apresentando diminuição do número de células inflamatórias e redução na produção de muco, resultados também observados nos animais tratados com corticoide e/ou exercício físico. Os dados revelam que o uso de produtos naturais disponíveis na flora brasileira para o tratamento complementar de DPOC deve ser considerado pelos sistemas oficiais de saúde, havendo ainda a necessidade de estudos posteriores que avaliem outros parâmetros terapêuticos, além da toxicidade e doses seguras.

Referências

- Adebayo, S. A. Dzoyem, J. P., Shai, L. J., & Ellof, J. N. (2015) The anti-inflammatory and antioxidante activity of 25 plant species used traditionally to treat pain in southern African. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 159.
- Alves, W. S., Oliveira Junior, G. C., Santo, L. A. E., Beserra, M. R. S., & Carvalho, F. A. S. (2010) Terapia com laser 670nm no tratamento da DPOC experimental em ratos. *ConScientiae Saúde*, 9(4), 610-617.
- Brasileiro, M. T., Egito, A. A., Lima, J. D., Randau, K. P., Pereira, G. C., & Neto, P. J. R. (2008). *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. *Rev Bras Farm*, 89(2), 164-7.
- Antônio, C., Gonçalves, A. P., & Tavares, A. (2010). Doença pulmonar obstrutiva crônica e exercício físico. *Revista portuguesa de pneumologia*, 16(4), 649-658.
- Carvalho, G. F. S., Marques, L. K., Sousa, H. G., Silva, L. R., Ferreira, D. C. L., do Amaral, F. P. D. M., & Uchôa, V. T. (2020). Phytochemical study, molecular docking, genotoxicity and therapeutic efficacy of the aqueous extract of the stem bark of *Ximenia americana* L. in the treatment of experimental COPD in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 247, 112259.
- da Silva, B. A. F., da Costa, R. H. S., Fernandes, C. N., Leite, L. H. I., Ribeiro-Filho, J., Garcia, T. R., & de Menezes, I. R. A. (2018). HPLC profile and anti-inflammatory activity of *Ximenia americana* L. (Oleaceae) in mice models of skin inflammation. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 199-205.
- Dias, T. L. M. F., Melo, G. M. A., Silva, Y. K. C., Queiroz, A. C., Goulart, H. F., Alexandre-Moreira, M. S., & Uchôa, V. T. (2018). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract, of fractions and of epicatechin isolated from the stem bark of *Ximenia americana* L. (Oleaceae). *RVQ*, 10(1), 86-101.
- Fernandes, F. L. A., Cukier, A., Camelier, A. A., Fritscher, C. C., Costa, C. H. D., Pereira, E. D. B., & Lundgren, F. L. C. (2017). Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43, 290-301.
- Foster, T. S., Miller, J. D., Marton, J. P., Caloyeras, J. P., Russell, M. W., & Menzin, J. (2006). Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 3(4), 211-218.
- Fusco, L. B., Pêgo-Fernandes, P. M., Xavier, A., Pazetti, R., Rivero, D. H. R. F., Capelozzi, V. L., & Jatene, F. B. (2002). Modelo experimental de enfisema pulmonar em ratos induzido por papaína. *Jornal de Pneumologia*, 28, 1-7.
- GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org>.
- Ito, K., & Barnes, P. J. (2009). COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*, 135(1), 173-180.
- Jeengar, M. K., Shrivastava, S., Nair, K., Singareddy, S. R., Putcha, U. K., Talluri, M. K., & Sistla, R. (2014). Improvement of bioavailability and anti-inflammatory potential of curcumin in combination with emu oil. *Inflammation*, 37(6), 2139-2155.
- Larson, J. L., & Webster, K. E. (2020). Feasibility and acceptability of active for life with COPD, an intervention to increase light physical activity in people with COPD. *Heart & Lung*, 49(2), 132-138.
- Leal, S. S., Uchôa, V. T., Figuerêdo-Silva, J., Soares, R. B., Mota, D. M., Alencar, R. C. D., & Beltrame, M. (2016). Eficácia da fonoforese com *Ximenia americana* L. na inflamação de tendão de ratos. *Revista brasileira de medicina do esporte*, 22, 355-360.
- Mahmood, T., Singh, R. K., Kant, S., Shukla, A. D., Chandra, A., & Srivastava, R. K. (2017). Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 34(2), 122.
- Matos, F. J. A. (2009) *Introdução à fitoquímica experimental*, Editora UFC, 2009.
- Matos, F. J. A. (2007) *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*, Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.
- Palma, A. F. M., Marques, L. K. M., Carneiro, R. S., Carvalho, G. F. S., Ferreira, D. C. L., SantAna, A. E. G., & Uchôa, V. T. Avaliação dos Extratos Hidroalcoólicos do Caule e Folhas da *Ximenia americana* L. na Cicatrização de Feridas Excisionais Aguda em Pele de Camundongos.

- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. L. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.
- Possebon, L., Lebron, I. D. S. L., da Silva, L. F., Paletta, J. T., Glad, B. G., Sant'Ana, M., & Girol, A. P. (2018). Anti-inflammatory actions of herbal medicines in a model of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 591-597.
- Price, D., Yawn, B., Brusselle, G., & Rossi, A. (2013). Relação risco-benefício dos corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC. *Prim Care Respir J*, 22(1), 92-100.
- Souza, R. K. D., da Silva, M. A. P., de Menezes, I. R. A., Ribeiro, D. A., Bezerra, L. R., & de Almeida Souza, M. M. (2014). Ethnopharmacology of medicinal plants of carrasco, northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 99-104.
- Shettar, A. K., Kotresha, K., Kaliwal, B. B., & Vedamurthy, A. B. (2015). Evaluation of in vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Ximenia americana* extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(11), 918-923.
- Seo, J. H., Bang, M., Kim, G., Cho, S. S., & Park, D. H. (2016). *Erythronium japonicum* attenuates histopathological lung abnormalities in a mouse model of ovalbumin-induced asthma. *International journal of molecular medicine*, 37(5), 1221-1228.
- Uchôa, V. T., Sousa, C. M. M., Carvalho, A. A., Sant'Ana, A. E. G., & Chaves, M. H. (2016). Free radical scavenging ability of *Ximenia americana* L. stem bark and leaf extracts. *J. Appl. Pharm. Sci*, 6(02), 091-096.
- Walters, J. A., Walters, E. H., & Wood-Baker, R. (2005). Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- WHO, World Health Organization, The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.