



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**BIOPROSPECÇÃO DAS ESPÉCIES VEGETAIS *Alternanthera brasiliana* (L.)
Kuntze E *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann PARA PRODUÇÃO DE
BIOENXERTOS EM REPARAÇÕES ÓSSEAS**

CAMILA SILVA DE MORAIS

SÃO LUÍS – MA

2021

CAMILA SILVA DE MORAIS

BIOPROSPECÇÃO DAS ESPÉCIES VEGETAIS *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze E *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann PARA PRODUÇÃO DE BIOENXERTOS EM REPARAÇÕES ÓSSEAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal do Maranhão, como requisito para obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marilene Oliveira da Rocha Borges

Co-Orientador: Vicente Ferrer Pinheiro Neto

São Luís – MA

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo (a) autor (a).
Nucleo integrado de Bibliotecas/UFMA

Silva de Moraes, Camila.

BIOPROSPECÇÃO DAS ESPÉCIES VEGETAIS *Alternanthera
brasiliensis* L. Kuntze E *Fridericia platyphylla* Cham. L. G.
Lohmann PARA PRODUÇÃO DE BIOENXERTOS EM REPARAÇÕES ÓSSEAS
/ Camila Silva de Moraes. - 2021.

114 p.

Coorientador(a): Vicente Ferrer Pinheiro Neto.

Orientador(a): Marilene Oliveira da Rocha Borges.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do
Maranhão, São Luís, 2021.

1. *Alternanthera Brasiliensis*. 2. Biomaterial. 3.
Enxerto ósseo. 4. Fratura óssea. 5. *Fridericia
Platyphylla*. I. Oliveira da Rocha Borges, Marilene. II.
Pinheiro Neto, Vicente Ferrer. III. Título.



Universidade Federal do Maranhão
Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária – 65080-805, São Luís - MA
Telefone: 3272-9531 E-mail: renorbio@ufma.br
Homepage: <http://renorbio.org/>

FOLHA DE APROVAÇÃO DEFESA DE TESE

ALUNO (A): Camila Silva de Morais

TÍTULO DE PROJETO: Bioprospecção das espécies vegetais *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze e *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann para produção de bioenxertos em reparações ósseas

PROFESSORA ORIENTADORA: Marilene Oliveira da Rocha Borges

Defesa de tese realizada em: / / 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Marilene Oliveira da Rocha Borges
(Presidente)

Prof^a. Dr^a. Débora Luana Ribeiro Pessoa - titular

Prof^a. Dr^a. Alcina Vieira de Carvalho Neta - Titular

Prof^a. Dr^a. Joicy Cortez de Sá Sousa - Titular

Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior - Titular

À minha família, que sempre me ajudou e incentivou nessa caminhada e me conduziu até aqui, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo a **Deus** por ter cuidado de mim e por ter permitido que eu conseguisse chegar aqui até hoje para realizar mais esse objetivo em minha vida, dando-me sabedoria e calma em todas as etapas que percorremos durante esses 4 anos.

Aos meus pais, **Alcindo Barros e Regina Maria Morais** e ao meu irmão **Diogo Morais**, que sempre desejaram e incentivaram meu crescimento profissional, que sempre foram meus exemplos de carinho e família, muito obrigada por tudo que representam em minha vida.

Ao meu esposo, **Vicente Ferrer**, por todo o companheirismo durante o processo do doutorado, sendo sempre um porto seguro e me ajudando em cada etapa desta caminhada.

À minha orientadora, **Marilene Borges**, pela paciência, pela dedicação, por ter aceitado o desafio de me orientar em cada etapa desse doutorado e ter lutado junto a mim para que cada etapa pudesse ser realizada.

À **Profa. Claudia Quintino**, por ter aberto as portas do laboratório ao qual coordena e ainda ter feito parcerias para realização de parte do trabalho, pela paciência e por todos os ensinamentos.

Ao querido **Prof. José de Ribamar Júnior**, pelo orientador que sempre foi, desde a graduação, até hoje me ajudando sempre que preciso com muitos ensinamentos.

Aos queridos **Profa. Joicy Cortez** e ao **Prof. Fábio Henrique**, por abrirem mão de parte dos seus tempos e me ajudarem no desenvolvimento e análise de parte do experimento

Aos alunos de iniciação científica **Ellen Caroline, Ícaro Rodrigo e Thalysson Kainã** por terem contribuído de maneira significativa no processo de desenvolvimento do trabalho.

Ao **Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação de Farmacologia (LPPF)** da UFMA ao qual fiz parte e pude realizar parte do meu trabalho.

Ao **Laboratório de Biologia Molecular da UEMA**, representado pela Profa **Alcina Neta e Larissa Sarmiento**, que abriram as portas para a realização das análises de parte dos nossos materiais, nos ajudando diretamente em tudo.

À **Renorbio** e à **Universidade Federal do Maranhão** nos quais pude realizar mais essa formação acadêmica em suas dependências e por manterem as portas abertas para a ciência.

Muito obrigado a todos!!

RESUMO

Os defeitos ósseos surgem frequentemente secundários a um trauma, infecção ou presença de tumores e para o reparo destes vários biomateriais tem sido empregados com eficácia. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de cicatrização óssea de enxertos produzidos com gel de quitosana associado ao extrato bruto de *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (terramicina) e *Fridericia Platyphyllo* L. (cipó-una) na cicatrização óssea após a produção de fraturas experimentais em ratos. Assim, foi confeccionado um enxerto ósseo a partir da incorporação dos extratos hidroalcoólicos de *A. brasiliana* e *F. Platyphyllo* a 0,5% a um gel de quitosana a 2%. A falha óssea foi produzida cirurgicamente no terço médio do rádio esquerdo de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), machos, com 100 dias de idade aos quais foram avaliados aos 30, 60 e 90 dias após a produção da fratura em relação à cicatrização destas, por meio de análises sorológicas, histopatológicas (HE e picrosirius red) e radiográficas. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais (12 animais/grupo): CN - controle negativo - gel de quitosana; CP - controle positivo - enxerto mineral ósseo bovino (Lumina Bone® - pó fino 0,5); TER - enxerto de *A. brasiliana*; CIPO - enxerto de *F. Platyphyllo*. Os animais foram eutanasiados aos 30, 60 e 90 dias respectivamente. O enxerto de CIPO e TER aumentaram as concentrações séricas de FAO aos 30 e 90 dias de tratamento, enquanto nos grupos CP e CN mantiveram as enzimas em níveis moderados, indicando osteogênese precoce para os grupos tratamentos experimentais (TER e FAB) quando comparado ao controle negativo, influenciando diretamente nas taxas de mineralização óssea que estiveram diminuídas nos soro dos grupos CIPO e TER, mostrando maior deposição deste no foco da fratura, sendo recrutados pela fosfatase alcalina. Quanto às análises radiológicas, a formação do calo ósseo foi mais precoce nos animais tratados com o enxerto de CIPO e TER semelhante ao ocorrido com o controle positivo (CP), assim como as taxas de remodelação foram ótimas para os enxertos experimentais, porém com menor expressão do controle positivo. Na avaliação histológica notou-se que os controles positivo e negativo se comportaram como esperado, e o grupo TER apresentou-se em destaque com maior maturação óssea durante os períodos de cicatrização e maior quantidade de colágeno expresso, seguido do CIPO. Assim, os grupos tratamentos TER e CIPO promoveram de forma satisfatória a osteorregeneração, porém outros estudos devem ser realizados para aprofundamento dos mecanismos de ação destes.

Palavras-chave: *Alternanthera Brasiliana*. *Fridericia Platyphyllo*. Enxerto ósseo. Fratura óssea. Biomaterial.

ABSTRACT

Bone defects often appear secondary to trauma, infection or the presence of tumors and for the repair of these various biomaterials they have been used effectively. The objective of this work was to evaluate the bone healing effect of grafts produced with chitosan gel associated with the crude extract of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (terramicina) and *Fridericia Platyphylla* L. (cipó-una) on bone healing after the production of experimental fractures in rats. Thus, a bone graft was made by incorporating the hydroalcoholic extracts of *A. brasiliana* and *F. Platyphylla* at 0.5% to a 2% chitosan gel. Bone failure was produced surgically in the middle third of the left radius of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*), 100 days old, which were evaluated at 30, 60 and 90 days after fracture production in relation to their healing, for serological, histopathological (HE and picrosirius red) and radiographic analyzes. The animals were randomly divided into four experimental groups (12 animals / group): CN - negative control - chitosan gel; CP - positive control - bovine bone mineral graft (Lumina Bone® - fine powder 0.5); TER - graft from *A. brasiliana*; CIPO - *F. Platyphylla* graft. The animals were euthanized at 30, 60 and 90 days respectively. The CIPO AND TER graft increased serum FAO concentrations at 30 and 90 days of treatment, while in the CP and CN groups they maintained the enzymes at moderate levels, indicating early osteogenesis for the experimental treatment groups (TER and FAB) when compared to the control negative, directly influencing bone mineralization rates that were decreased in the serum of the CIPO and TER groups, showing greater deposition of this in the focus of the fracture, being recruited by alkaline phosphatase. Regarding radiological analysis, bone callus formation was earlier in animals treated with CIPO and TER graft similar to what occurred with positive control (CP), as well as the remodeling rates were excellent for experimental grafts, but with less expression of positive control. In the histological evaluation, it was noted that the positive and negative controls behaved as expected, and the TER group stood out with greater bone maturation during the healing periods and a greater amount of expressed collagen, followed by CIPO. Thus, the TER and CIPO treatment groups have promoted osteo-regeneration in a satisfactory manner, but further studies should be carried out to deepen their mechanisms of action.

Key-words: *Alternanthera brasiliana*. *Fridericia Platyphylla*. Bone graft. Bone fracture. Biomaterial.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivos Específicos.....	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Princípios de Cicatrização Óssea.....	17
3.2 Enxertos Ósseos.....	24
3.3 Plantas Medicinais.....	27
3.3.1 <i>Fridericia Platyphylla</i>	30
3.3.2 <i>Alternanthera brasiliana</i>	32
REFERÊNCIAS.....	36
4 Capítulo I.....	50
Abstract.....	51
Introduction.....	51
Bone Healing.....	52
Ethnopharmacological use of medicinal plants in osteointegration.....	54
Medicinal plants the bone repair process.....	57
Conclusion.....	72
References.....	73
5 Capítulo II.....	82
Introdução.....	83
Métodos.....	84
Resultados.....	87
Discussão.....	91
Conclusão.....	96
Referências.....	97
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100
APÊNDICE.....	101
ANEXO.....	120