Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Avaliação dos efeitos de óleos essenciais do gênero *Cinnamomum* na mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos

Evaluation of the effects of essential oils of the genus *Cinnamomum* against intestinal mucositis induced by 5-FU in mice

Evaluación de los efectos de los aceites esenciales del género *Cinnamomum* contra la mucositis intestinal inducida por 5-FU en ratones

Ian Jhemes Oliveira Sousa[1], Douglas Soares da Costa[1], Flaviano Ribeiro Pinheiro Neto[1], Rodrigo Lopes Gomes Gonçalves[1], Kerolayne de Melo Nogueira[2], Camila Ernanda Sousa de Carvalho[1], José de Sousa Lima Neto[3], Sidney Gonçalo de Lima[4], Fernanda Regina de Castro Almeida[1], Rita de Cássia Meneses Oliveira[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil fitoquímico dos óleos essenciais de plantas do gênero *Cinnamomum* e seus efeitos sobre os parâmetros inflamatórios sistêmicos e tissulares de animais com mucosite intestinal induzida por 5-Fluorouracil (5-FU). **Métodos:** Foi utilizado o modelo de mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos, os quais foram submetidos a análises bioquímicas, imunológicas, análises histopatológicas e morfométricas para testar o efeito do co-tratamento dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume (OCC) e óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (OCZ) que foram caracterizados por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG-MS). **Resultados:** A CG-MS identificou uma composição quali-quantitativa distinta, com ambos os óleos contendo aproximadamente 80% de cinamaldeído. Em termos de eficácia, o óleo OCC reduziu a perda de arquitetura intestinal em doses de 50 e 100 mg/kg, enquanto o OCZ foi eficaz apenas a 50 mg/kg. Adicionalmente, ambos os óleos reduziram os níveis séricos de Proteína C Reativa. Ambos também mostraram efeitos benéficos contra a leucopenia induzida por 5-FU e reduziram a mieloperoxidase tecidual no intestino delgado de animais com mucosite induzida por 5-FU. **Conclusão:** Nossos achados postulam que os derivados voláteis do gênero *Cinnamomum*, guardam potencial promissor frente a eventos inflamatórios como a mucosite intestinal induzida por 5-FU.

Palavras-chave: Mucosite intestinal, Óleos essenciais, Quimioterapia antineoplásica, Fenilpropanóides.

ABSTRACT

Objective: To analyze the phytochemical profile of essential oils from plants of the genus *Cinnamomum* and their effects on systemic and tissue inflammatory parameters in animals with intestinal mucositis induced by 5-Fluorouracil (5-FU). **Methods:** The intestinal mucositis model induced by 5-FU in mice was used, which were subjected to biochemical, immunological, histopathological and morphometric analyses to test the effect

[1] Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFP), Teresina - PI.
[2] Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Teresina - PI.
[3] Programa de Pós-Graduação em Química, Laboratório de Geoquímica Orgânica, Universidade Federal do Piauí – (UFPI), Fortaleza - CE.
[4] Departamento de Biologia, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA.

SUBMETIDO EM: 7/2025 | **ACEITO EM: 8/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

of co-treatment with essential oils of *Cinnamomum cassia* Blume (OCC) and essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* Blume (OCZ), which were characterized by Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry (GC-MS). **Results:** GC-MS identified a distinct qualitative and quantitative composition, with both oils containing approximately 80% cinnamaldehyde. In terms of efficacy, OCC oil reduced intestinal architectural loss at doses of 50 and 100 mg/kg, while OCZ was effective only at 50 mg/kg. Additionally, both oils reduced serum C-reactive protein levels. Both also showed beneficial effects against 5-FU-induced leukopenia and reduced tissue myeloperoxidase. in the small intestine of animals with 5-FU-induced mucositis. **Conclusion:** Our findings postulate that volatile derivatives of the genus *Cinnamomum* hold promising potential against inflammatory events such as 5-FU-induced intestinal mucositis.

Keywords: Intestinal mucositis, Essential oils, Antineoplastic chemotherapy, Phenylpropanoids.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el perfil fitoquímico de aceites esenciales de plantas del género *Cinnamomum* y sus efectos sobre parámetros inflamatorios sistémicos y tisulares en animales con mucositis intestinal inducida por 5-fluorouracilo (5-FU). **Métodos:** Se utilizó el modelo de mucositis intestinal inducida por 5-FU en ratones, los cuales fueron sometidos a análisis bioquímicos, inmunológicos, histopatológicos y morfométricos para probar el efecto del co-tratamiento con aceites esenciales de *Cinnamomum cassia* Blume (OCC) y aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (OCZ), los cuales fueron caracterizados por Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS). **Resultados:** GC-MS identificó una composición cualitativa y cuantitativa distinta, con ambos aceites conteniendo aproximadamente 80% de cinamaldehído. En términos de eficacia, el aceite de OCC redujo la pérdida de la arquitectura intestinal a dosis de 50 y 100 mg/kg, mientras que OCZ fue efectivo solo a 50 mg/kg. Además, ambos aceites redujeron los niveles séricos de proteína C reactiva. Ambos también mostraron efectos beneficiosos contra la leucopenia inducida por 5-FU y redujeron la mieloperoxidasa tisular en el intestino delgado de animales con mucositis inducida por 5-FU. **Conclusión:** Nuestros hallazgos sugieren que los derivados volátiles del género *Cinnamomum* tienen un potencial prometedor contra eventos inflamatorios como la mucositis intestinal inducida por 5-FU.

Palabras clave: Mucositis intestinal, Aceites esenciales, Quimioterapia antineoplásica, Fenilpropanoides.

INTRODUÇÃO

As mucosas do trato gastrointestinal inferior, dada a sua alta taxa proliferativa, são particularmente susceptíveis a complicações advindas da quimioterapia antineoplásica. A forma intestinal da mucosite é um efeito adverso comum experimentado por pacientes sob quimioterapia ou radioterapia abdominal para o tratamento de cânceres que podem ou não ser originários do trato digestivo (SOUSA IJO, et al., 2025; SOUSA IJO, et al., 2024; SOUSA IJO, et al., 2025a).

Em termos gerais, a mucosite tem um impacto muito severo na qualidade de vida de um paciente e pode influenciar negativamente a capacidade de manter o cronograma e a intensidade adequados do tratamento anticâncer (BASILE D, et al., 2019). Casos graves podem exigir internação para suporte nutricional enteral ou parenteral, e até adiamento ou suspensão do tratamento antineoplásico, lamentavelmente, quando isto ocorre, o prognóstico do câncer pode ficar bastante desfavorável (LOPES LD, et al., 2016).

Atualmente, não se tem uma intervenção curativa específica para a mucosite inflamatória induzida por quimioterapia antineoplásica e considerando o alto impacto na vida do paciente, alto custo dos tratamentos de suporte e grande impacto na efetividade global do tratamento, tem se buscado alternativas terapêuticas, incluindo aquelas oriundas de produtos naturais (MEDEIROS ADC, et al., 2018).

Dentro deste contexto, muitos agentes citoprotetores têm sido extraídos da natureza, visto que nela é possível encontrar uma grande quantidade de compostos orgânicos com potencial farmacológico, sendo o reino vegetal majoritário no fornecimento desta diversidade química, através dos metabólitos secundários (GOBBO M, et al., 2024).

Pertencente à família Laureaceae, as espécies do gênero *Cinnamomum* possuem células secretoras com conteúdo oleoso que contém de 1 a 2% de óleos essenciais, onde se comprovou a presença das seguintes substâncias: aldeído cinâmico (75-90%), aldeído benzoico, cumarinas dentre outros (SOUSA IJO, et al., 2025b).

Especialmente no gênero *Cinnamomum* pode-se dar destaque a duas espécies em âmbito mundial *Cinnamomum cassia* Blume e *Cinnamomum zeylanicum* Blume que possuem em comum altas concentrações do mesmo composto majoritário, o fenilpropanóide cinamaldeído (SOUSA IJO, et al., 2025).

Em estudos anteriores Sousa IJ, et al. (2024) demonstrou atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* Blume. Freire ICM, et al. (2014) e Bhardwaj DRM, et al. (2024) apresentaram atividade antiinflamatória para *Cinnamomum zeylanicum* Blume, o que contribui para as premissas da sua capacidade em atenuar a mucosite intestinal induzida por quimioterapia antineoplásica, pois a disbiose (descontrole do crescimento microbiano no lúmen intestinal) e a inflamação são fatores sequenciais e interconectados para produzir a lesão tecidual nesta patologia, neste contexto, substancias com potencial anti-inflamatório e antimicrobiano tem boas premissas para atenuar a severidade deste tipo de mucosite (HAMOUDA N, et al., 2017).

Com base nessa premissa, este trabalho delineou o potencial efeito farmacológico dos óleos essenciais *Cinnamomum cassia* Blume. e *Cinnamomum zeylanicum* Blume. frente a modulação dos parâmetros teciduais, histológicos, morfohistométricos e leucométricos em um modelo de mucosite intestinal induzida pelo quimioterápico 5-Fluorouracil em camundongos.

MÉTODOS

Obtenção dos óleos essenciais

A obtenção dos óleos essenciais das cascas de *Cinnamomum cassia* Blume e de *Cinnamomum zeylanicum* Blume se deu por meio de importação da China e do Sri-Lanka, por meio das importadoras Quinari FC LTDA e Férquima IC LTDA, com grau de pureza superior a 99%.

Caracterização dos óleos essenciais por Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)

Os óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume. e *Cinnamomum zeylanicum* Blume. foram injetados no CG-EM. Foi utilizado um cromatógrafo a gás da marca Shimadzu modelo GC-17A, acoplado a um espectrômetro de massas GCMSQP5050A equipado com coluna capilar de sílica fundida J&W Scientific DB-5. As condições de operação foram: injetor a 220 ºC, interface a 240 ºC e coluna programada para operar a 60 ºC, com elevação de temperatura de 3 ºC min-1, até 240 ºC. Utilizou-se hélio como gás de arraste, mantido ao fluxo constante de 1,0 mL min1. Os constituintes voláteis foram, na sua maioria, tentativamente identificados por comparação dos espectros de massas obtidos com os registros da biblioteca computacional Wiley229 e pela determinação experimental dos índices de Kovats, comparando-se a uma série homóloga de n-alcanos nas mesmas condições usadas para a injeção do óleo essencial.

Animais experimentais e eutanásia

Foram utilizados camundongos *Mus musculus* de linhagem albina (Swiss), fêmeas, com peso variando entre 30 a 40g, randomicamente distribuídos em grupos de 7 (sete) animais, a fim de permitir a análise estatística dos resultados (n=7). Os animais foram obtidos do Biotério Setorial do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) da Universidade Federal do Piauí. Os animais foram mantidos à temperatura de 25 ± 1 ºC e ciclo claro/escuro de 12 h com água e ração *ad libitum*, sendo eles colocados em jejum de 6h antes da realização da eutanásia. Os procedimentos referentes à eutanásia foram realizados por sobredose de anestésico (tiopental sódico, 150 mg/kg e lidocaína 10 mg/kg, por via intraperitoneal), sob supervisão de médica veterinária em conformidade com as diretrizes do CONCEA e com o parágrafo 1º. do Art. 14 da Resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012 do CFMV. Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com animais – CEUA/UFPI sob o protocolo Nº 528/18.

Modelo experimental de mucosite intestinal induzida por 5-FU

A indução da mucosite intestinal foi feita com administração diária de 5-Fluorouracil (5-FU) na dose de 50 mg/kg via intraperitoneal (i.p.) por 6 dias, com base em uma validação experimental realizada por Hamouda et al., (2017). Os animais foram co-tratados (por 6 dias) com o óleo essencial de *Cinnamomum cassia* B. (OCC) e óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* B. (OCZ) dissolvidos em veículo Tween/Salina (polissorbato80 0,1% + NaC 0,9%) via gavagem oral (v.o.) nas respectivas doses 25, 50 e 100 mg/kg/dia. No 7º dia, os animais foram eutanasiados por protocolo de sobredose de anestésicos conforme anteriormente estabelecido. O Controle Negativo (CN) consistiu em tratamento com o veículo e o Grupo 5-FU consiste nos animais que receberam 5-FU via i.p. e veículo v.o.

Análise Histopatológica

Preparação e coloração das amostras de tecido

Após a eutanásia dos animais, conforme protocolo descrito anteriormente, os intestinos foram removidos, esvaziados e seccionados em Duodeno (D) Jejuno (J) e Íleo (I). Para a secção levou-se em consideração o Duodeno os primeiros 20 % do comprimento intestinal; Jejuno, a porção anterior mediana (60 %); e Íleo, a porção 20% proximal à válvula íleo-cecal. Foram então fixados em Formalina Tamponada 10% (pH ~7,2). Após 48 horas de fixação, as amostras foram processadas através da desidratação em gradientes crescentes de álcool e xilol, seguido de inclusão em parafina líquida, emblocamento e microtomia em cortes de 4µm que foram reidratados e corados com Hematoxilina e Eosina (H&E) Pela grande quantidade de amostras a serem analisadas, dada a homogeneidade e premissas da literatura a porção do íleo foi a que melhor representou o efeito da mucosite intestinal induzida por 5-FU e foi utilizada na análise histológica.

Avaliação das alterações e morfometria intestinal

A coleta de imagens foi realizada em microscopia óptica acoplada a sistema de aquisição de imagens, as mesmas imagens foram submetidas a processamento gráfico de imagens para definir as aferições gráficas, onde a medida das vilosidades foi considerada através da mensuração do topo da vilosidade até o ponto de encontro de duas vilosidades de acordo com o método validado por Hamouda N, et al. (2017). A mensuração do comprimento das vilosidades se deu por meio do Software *Image J* (NCBI, USA). A análise histopatológica qualiquantitativa consistiu na observação das vilosidades, criptas intestinais, além do infiltrado inflamatório seguindo uma adaptação dos parâmetros definidos por MacPherson BR e Pfeiffer CJ (1978).

Contagem de Leucócitos

A contagem total de leucócitos circulantes foi realizada a partir de amostras de sangue heparinizadas, coletadas de punção cardíaca direta em animais em estado de sobredose de anestésicos (tiopental sódico, 150 mg/kg e lidocaína 10 mg/kg, por via intraperitoneal). A contagem global de células foi realizada em hemocitômetro manual (câmara de Neubauer) utilizando a diluição de 1:21 em Líquido de Türk.

Determinação dos Níveis Plasmáticos de Proteína C Reativa (PCR)

A proteína C reativa é uma proteína marcadora de fase inflamatória aguda, sua secreção é predominantemente hepática e inicia a partir de 4 a 6 horas após o estímulo inflamatório e pode levar vários dias até retornar à níveis basais (AGUIAR FJB, et al., 2013a). Utilizando o sistema de doseamento "PCR Ultra Turbiquest Plus" (Labtest Diagnístico, Lagoa Santa, Minas Gerais, BR). Partículas de látex sensibilizadas e estabilizadas com anticorpo anti-proteína C reativa (PCR) são aglutinadas quando a PCR está presente na amostra. A intensidade da aglutinação é medida em turbidez que é mensurada através de avaliação espectrofotométrica na região de 540 nm. Os dados foram comparados com uma curva padrão e foram expressos em µg/mL

Determinação da atividade da mieloperoxidase tecidual

A atividade da Mieloperoxidase (MPO) por mg de tecido foi aferida através da técnica adaptada e descrita por (ANDREWS PC e KRINSKY NI, 1982) considerando as observações de Sousa IJO, et al. (2025), utilizando 0,0005% de peróxido de hidrogênio como substrato para a MPO. A unidade da atividade de MPO foi definida como aquela capaz de converter 1 µmol de peróxido de hidrogênio em água em 1 minuto através de curva de calibração prévia. Durante o ensaio, foram adicionados ao poço 100 µL do homogenato e 100µL de solução

de Tetrametilbenzidina (3,5µg/mL) + H2O2 (0,001 N), onde à medida que o peróxido de hidrogênio é degradado, ocorre a produção do ânion superóxido, responsável pela conversão de tetrametilbenzidina em um composto de cor azul e depois, com a parada da solução através da adição de 50µL de ácido sulfúrico 2N a cor muda para marrom, que é doseável espectofotometricamente a 550 nm. Os resultados foram expressos como unidade (U) de MPO/mg de tecido.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± EPM (variáveis com distribuição normal). O teste de análise de variância (ANOVA) seguido de post test de comparações múltiplas de Bonferroni's para comparar os grupos. O teste de Kruskal-Wallis seguido por teste de comparação múltipla de Dunn's foi utilizado para comparar as médias quando as medições não paramétricas foram necessárias. Foi utilizado o programa Graphpad Prism 9.0 (*Intuitive Software for Science, San Diego, CA*) onde o valor de p <0,05 foi usado para indicar diferenças estatisticamente significativas.

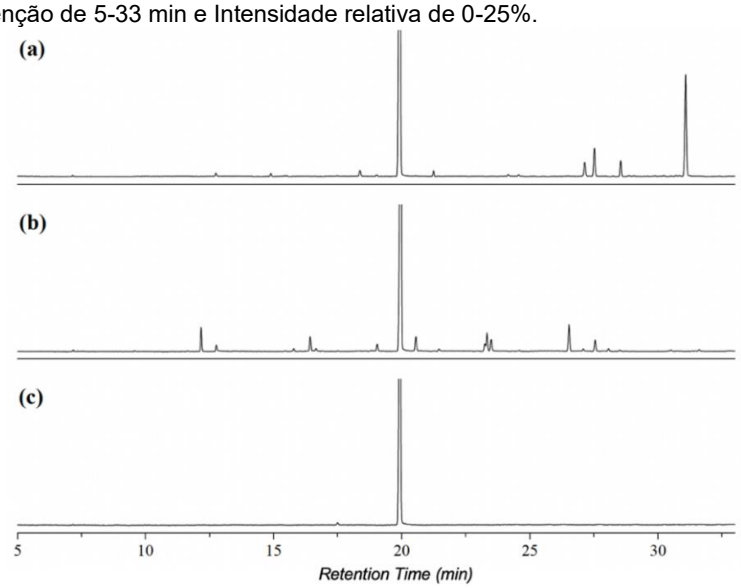
RESULTADOS

Os óleos essenciais demonstraram perfil fotoquímico divergente, onde o óleo essencial de *Cinnamomum cassia* demonstrou seis metabólitos secundários identificáveis e o óleo essencial de *Cinnamomum Zeylanicum* exibiu treze identidades químicas mensuráveis, mas o ponto em comum é que ambos os óleos exibem 80,7 e 83,1 %, respectivamente, de abundância relativa de cinamaldeído (**Figura 1**).

As análises morfológicas dos intestinos através de microscopia ótica através do escore semi-quantitativo, mostrou que o co-tratamento com os óleos essenciais de *C. cassia* nas doses de 50 e 100 mg/kg e *C. Zeylanicum* na dose de 50 mg/kg foram capazes de atenuar o efeito lesivo agudo da administração do 5-FU sobre a mucosa intestinal, especificamente no íleo dos animais analisados, este efeito atenuante pode ser observado na **Figura 2** através de fotomicrografias do intestino (íleo) dos animais.

A análise histológica revela que os animais do grupo controle negativo (veículo) apresentam uma preservação da arquitetura intestinal. Os grupos que receberam as doses de 50mg/kg/dia do 5-Fluoruracil (5FU) exibem alterações na arquitetura morfológica do intestino quando comparado ao grupo controle. Para tornar a análise mais criteriosa os escores estão expressos na **Tabela 1** e **Figura 2**.

Figura 1 - Expansão dos cromatogramas de íons totais dos óleos essenciais de Cinnamomum e do padrão de cinamaldeído nos recortes em: Tempo de retenção de 5-33 min e Intensidade relativa de 0-25%.



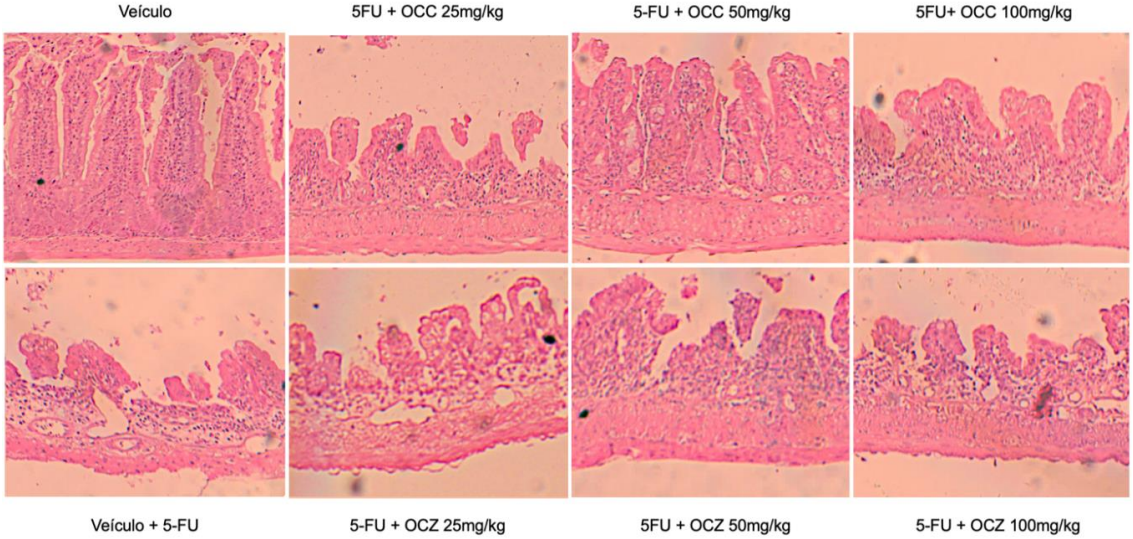
Legenda: a = cromatograma de íons totais do óleo essencial de Cinnamomum cassia Blume; b = cromatograma de íons totais do óleo essencial de Cinnamomum zeylanicum Blume; c = cromatograma de íons totais do padrão de cinamaldeído.
Fonte: Sousa IJO, et al., 2025.

Tabela 1 - Avaliação do efeito da administração dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia e Cinnamomum zeylanicum* sobre os aspectos microscópicos do intestino (íleo) de camundongos com mucosite intestinal induzida por 5-FU.

Escores Histopatológicos Grupos	Mediana (Min-Max)
Veículo	0 (0-0)
5-FU+Veículo	2,5 (2-3)
5FU +OCC 25 mg/kg/dia	2,5 (2-3)
5FU +OCC 50 mg/kg/dia	1,5 (1-2) *
5FU +OCC 100 mg/kg/dia	1,5 (1-2) *
5FU +OCZ 25 mg/kg/dia	2 (1-3)
5FU +OCZ 50 mg/kg/dia	1,5 (1-2)*
5FU +OCZ 100 mg/kg/dia	1,5 (1-2)

Legenda: Resultados da análise do escore histopatológico dos grupos de camundongos testados com os óleos essenciais de *Cinnamomum* cassia [OCC] *e Cinnamomum zeylanicum* [OCZ]. Os dados representam a mediana ± mínimo – máximo, observados na análise dos escores histopatológicos calculados por dois analistas independentes, significâncias foram calculadas através da análise de *Kruskal-Wallis*, seguido de pós-teste de *Dunn* comparado ao grupo 5-FU+Veículo. (*p<0,05). **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

Figura 2 - Efeito da administração dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia e Cinnamomum zeylanicum* sobre a integridade da mucosa intestinal do íleo de animais com mucosite intestinal induzida por 5-FU.

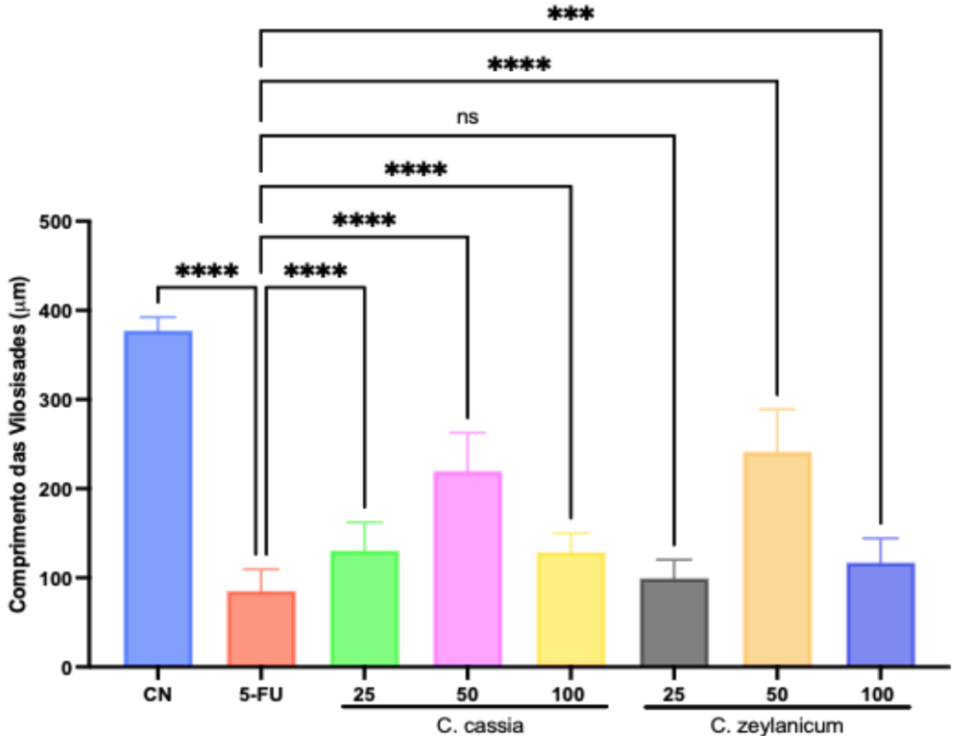


Legenda: OCC=Óleo essencial de *Cinnamomum cassia* Blume OCZ=Óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (OCZ), 5-FU = 5-Fluoruracila. **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

O grupo dos animais que receberam a administração do quimioterápico 5-FU mostrou uma redução global do comprimento das vilosidades que representou 77,43±5 % de perda do comprimento das vilosidades em relação ao controle, porém o co-tratamento com OCC foi capaz de reduzir a perda para 63,6±4; 41,8±3 e 65,9±3 % para as respectivas doses de 25, 50 e 100 mg/kg/dia de OCC. Já o OCZ foi capaz de reduzir as perdas de comprimento de vilosidades para 36,1±3% e 68,9±4 % para as doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Como se pode observar na **Figura 3**.

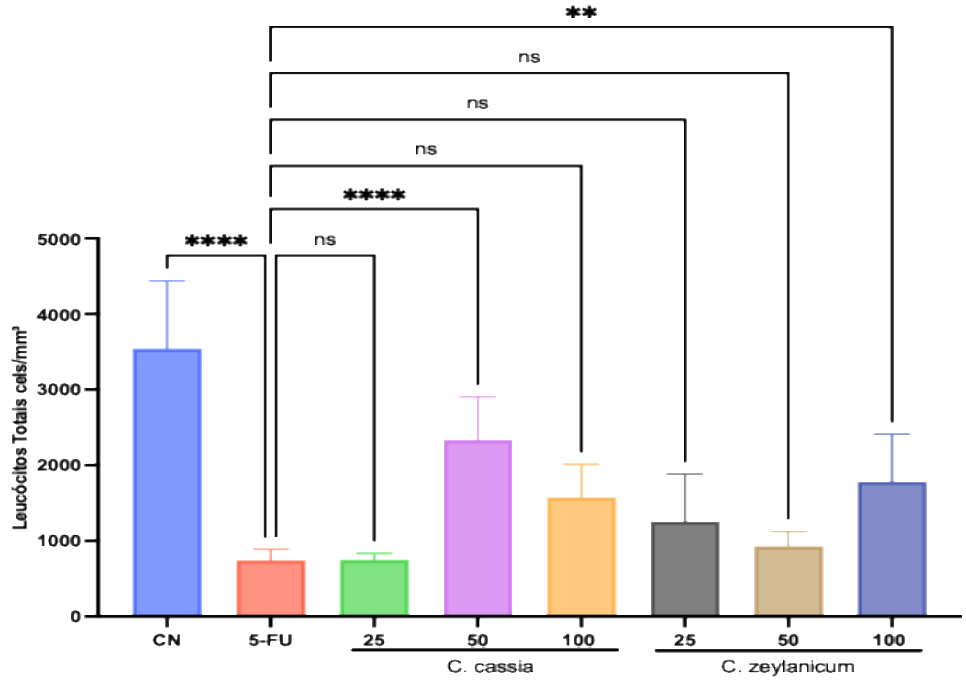
O tratamento com o 5-FU induziu uma perda significativa nos leucócitos circulantes (leucopenia) nos animais (741,7±60 células/mm³) quando comparado ao grupo veículo (3542±366 células/mm³), conforme o esperado. Entretanto, a leucopenia foi atenuada (p<0,05) pelo OCC, mostrando leucometria média de 2333±233 para os grupos que recebeu a dose de 50 mg/kg/dia. O OCZ por sua vez foi capaz de atenuar a perda de leucócitos apenas em 1783±256 células/mm³ na dose de 100 mg/kg/dia (p<0,05). Conforme a **Figura 4**.

Figura 3 - Efeito dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume *e Cinnamomum zeylanicum* Blume nas alterações morfométricas das vilosidades intestinais (íleo) de animais com mucosite intestinal induzida por 5-FU.



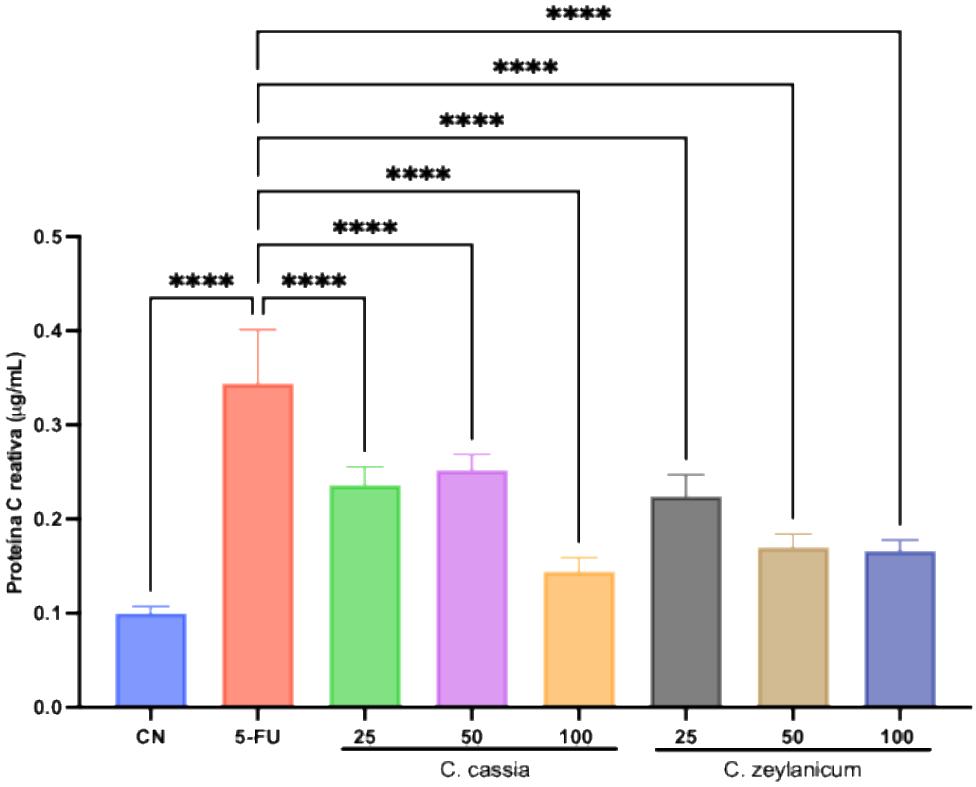
Legenda: Resultados da morfometria intestinal para as microvilosidades (íleo) nos os grupos que receberam co-tratamento de óleos essenciais de *C.* cassia *e C. zeylanicum*. Os dados representam a média ± E.P.M. dos valores de comprimento das vilosidades (em µm). Foi utilizado ANOVA, seguido *de Teste de Comparações Multiplas de Bonferroni*. ***p<0,001, ****p<0,0001. **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

Figura 4 - Efeito da administração dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume *e Cinnamomum zeylanicum* Blume nas alterações hematimétricas (leucometria) de animais com mucosite intestinal induzida por 5-FU.



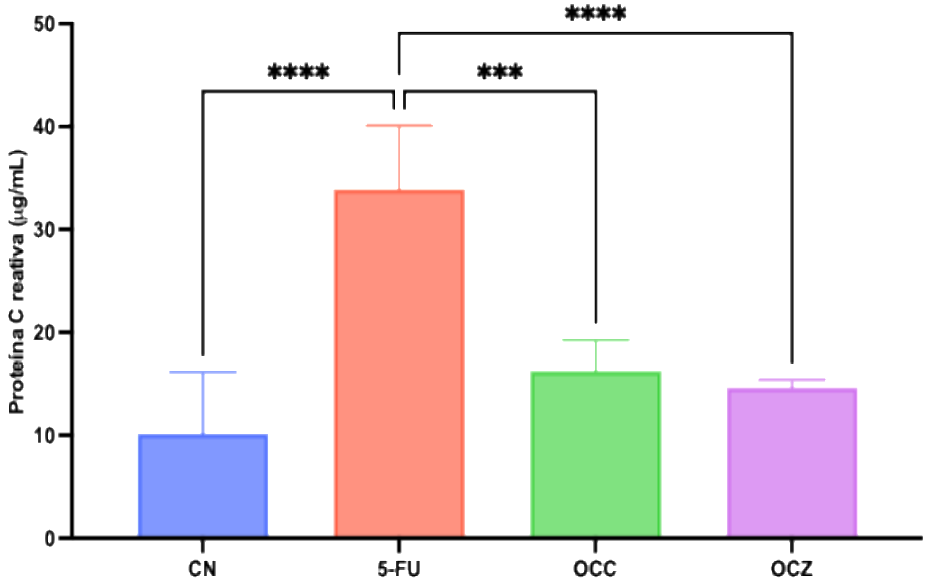
Legenda: Resultados da avaliação de leucócitos totais dos grupos de animais que receberam co-tratamento de óleos essenciais de *C.* cassia *e C. zeylanicum* . Os dados representam a média ± E.P.M. dos leucócitos totais contados no sangue dos animais. Foi utilizado ANOVA, seguido *de Teste de Comparações Multiplas de Bonferroni*. **p<0,01, ****p<0,0001. **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

Figura 5 - Efeito dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume *e Cinnamomum zeylanicum* Blume sobre os níveis de proteína C reativa no plasma de animais com mucosite intestinal induzida por 5-FU.



Legenda: Resultados da avaliação dos níveis do marcador inflamatório sistemico "proteína C reativa" no plasma de animais que receberam co-tratamento de óleos essenciais de *C.* cassia *e C. zeylanicum*. Os dados representam a média ± E.P.M. dos níveis da proteína C reativa. Foi utilizado ANOVA, seguido de Teste de Comparações Multiplas de Bonferroni, ****p<0,0001. **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

Figura 6 - Efeito dos óleos essenciais de *Cinnamomum cassia* Blume *e Cinnamomum zeylanicum* Blume sobre os níveis de Mieloperoxidase no tecido intestinal de animais com mucosite intestinal induzida por 5-FU.



Legenda: Resultados da avaliação dos níveis de Mieloperoxidase no tecido intestinal de animais que receberam co-tratamento de óleos essenciais de *Cinnamomum* cassia (OCC) *e Cinnamomum zeylanicum* (OCZ). Os dados representam a média ± E.P.M. dos níveis de MPO doseados no homogenato intestinal. Foi utilizado ANOVA, seguido de Teste de Comparações Multiplas de Bonferroni. ***p<0,001, ****p<0,0001. **Fonte:** Sousa IJO, et al., 2025.

O tratamento com o 5-FU aumentou significativamente (0,3440±0,008 µg/mL) os níveis da proteína C reativa (PCR) dos grupos de animais em relação ao grupo veículo (0,100±0,003 µg/mL). Entretanto, o co-tratamento com OCC foi capaz de atenuar a elevação da PCR, mantendo os níveis plasmáticos em 0,2360±0,008; 0,2520±0,007 e 0,1440±0,006 µg/mL, para as doses 25, 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Já o OCZ modulou também a elevação dos níveis de PCR mantendo os níveis séricos em 0,2240±0,01; 0,1700±0,006 e 0,1660±0,005 µg/mL para as respectivas doses de 25, 50 e 100 mg/kg/dia. Conforme se pode observar na **Figura 5**.

O tratamento com o 5-FU foi capaz de elevar os níveis teciduais da mieloperoxidase (MPO) para 33,93±2,8 uMPO/mg de tecido em relação aos valores do grupo veículo (10,18±3 uMPO/mg de tecido). Entretanto o co-tratamento com OCC e OCZ na dose de melhor resposta (50 mg/kg/dia) foram capazes de atenuar o aumento dos níveis de MPO para 16,24±2 e 14,63±0,3 uMPO/mg de tecido para OCC e OCZ, respectivamente. O que representa uma redução de 52,14±6 % para OCC e 56,9±2 % para OCZ dos níveis de MPO em relação ao grupo Veículo+5FU ($p<0,05$), conforme exibido na **Figura 6**.

DISCUSSÃO

O principal ponto de convergência entre esses dois óleos essenciais e consequentemente o ponto mais atrativo da quimioprospecção que levou à escolha das espécies para este estudo, é o fato de os derivados voláteis das ambas as espécies possuírem como composto majoritário o cinamaldeído, representando um teor superior a 80 % da composição do óleo volátil das mesmas, o que corrobora com achados na literatura (LEE R e BALICK MJ, 2005). O mesmo é definido como sendo “um agente bioativo pleiotrópico de interesse atual, sendo um composto reativo, cuja “exuberância” química é responsável pelos muitos efeitos benéficos associados à canela” (AUTELITANO A, et al., 2017).

A quimioterapia com o 5-FU tem um grande impacto na divisão celular e acaba causando uma depleção hematopoiética, reduzindo assim os leucócitos circulantes (FERREIRA A, et al., 2013). Os leucócitos circulantes desempenham um papel extremamente importante para a evolução clínica da doença, visto que são compostos por diversas células (Neutrófilos, Eosinófilos, Monócitos e Basófilos), capazes de adentrar ao tecido e atuar no sentido de combater a invasão tecidual ocasionada pelos patógenos, protegendo o organismo de infecções (CRUVINEL WM, et al., 2010).

Em nossos experimentos, o 5-FU causou uma leucopenia severa, porém o co-tratamento com os óleos essenciais apresentou uma atenuação na leucopenia, para a causa da leucopenia, pode-se de pressupor que a sua gênese parte de dois principais mecanismos, o *knock-out* de sua produção hematopoiética, pelo efeito mieloablativo do 5-FU e o aumento do recrutamento de leucócitos circulantes para o tecido inflamado, estresse endotelial. Para subsidiar melhor as conjecturas que podem explicar o aumento dos neutrófilos circulantes no sangue periférico dos camundongos através do co-tratamento com os óleos essenciais, nos propomos a avaliar a infiltração de leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) no tecido intestinal.

Uma maneira tecnologicamente acessível de mensurar os neutrófilos no tecido intestinal, é avaliá-los indiretamente através da mensuração da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO), presente nos grânulos azurófilos dos leucócitos polimorfonucleares (BRADLEY PP, et al., 1982).

Nossos dados da mensuração mostram que o 5-FU foi capaz de elevar consideravelmente os níveis de neutrófilos teciduais, mensurados indiretamente pela atividade de MPO. Entretanto, o co-tratamento com os óleos essenciais foi capaz de atenuar o aumento de MPO, mostrando que os derivados voláteis das cascas de *C. cassia* e *C. zeylanicum* são capazes de reduzir a inflamação local do intestino delgado de camundongos com mucosite induzida por 5-FU.

Este resultado faz uma excelente concordância com o achado de (KIM BH, et al., 2010) que mostrou que o cinamaldeído (composto majoritário dos dois óleos essenciais) foi capaz de suprimir a produção de óxido nítrico e a regulação positiva de mediadores co-estimulatórios, como os complexos de diferenciação (CD80 e CD69), que são responsáveis e de reconhecimento de padrões moleculares associados à antígenos/destruição celular. Ainda de acordo com o mesmo autor, o cinamaldeído também bloqueou a migração celular e a adesão célula-célula e atrelou a ação à um potencial efeito inibitório da PI3K e PDK1, que são vias importantes para a ativação das vias do NFkB.

No sentido que temos um potencial efeito modulador de “gatilhos” importantes do estado inflamatório, tornou-se relevante avaliar o impacto do co-tratamento com os óleos essenciais na inflamação intestinal decorrente do tratamento com o 5-FU, visto de uma esfera sistêmica. Para tanto, mensuramos o marcador sistêmico da inflamação denominado “Proteína C Reativa” (PCR). A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, cuja concentração sérica aumenta ou diminui pelo menos em 25 % durante estados inflamatórios (AGUIAR FJB, et al., 2013b).

O tratamento com o 5-FU elevou de forma significativa a PCR, entretanto o co-tratamento com os óleos essenciais foi capaz de prevenir a elevação desse marcador, isso traduz-se em um indicativo sistêmico que os óleos essenciais possuem propriedades de atenuar o estado inflamatório dos animais, mesmo apesar de pouco específico, este parâmetro dá uma ideia do potencial atenuante dos óleos essenciais frente ao desgaste inflamatório sistêmico induzido pelo 5-FU.

CONCLUSÃO

Estes resultados postulam que os óleos essenciais de plantas do gênero *Cinnamomum*, guardam potencial promissor como fonte de ativos para o desenvolvimento de agentes adjuvantes da quimioterapia, visto que sua diversidade fitoquímica é tangível e seu composto majoritário expressa teor com grande distinção dos demais fitoquimicos. Portanto, estudos posteriores com a elucidação do efeito de seu fitoquímico majoritário pode ser muito valioso no sentido de contribuir para o desenvolvimento de medicamentos que possam ser úteis no manejo dos efeitos adversos de origem inflamatória sob o trato gastrintestinal, como no caso da mucosite intestinal induzida por 5-FU.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

CAPES, Universidade Federal do Piauí.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR FJB, et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. Revista da Associação Médica Brasileira, 2013; 59(1): 85–92.
2. ANDREWS PC, KRINSKY NI. Quantitative determination of myeloperoxidase using tetramethylbenzidine as substrate. Analytical Biochemistry, 1982; 127(2): 346–350.
3. AUTELITANO A, et al. The reaction of cinnamaldehyde and cinnam(o)yl derivatives with thiols. Acta pharmaceutica Sinica. B, 2017; 7(4): 523–526.
4. BASILE D, et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. Cancers, 2019; 11(6): 855.
5. BHARDWAJ M, et al. Synergistic antimicrobial action of trans-cinnamaldehyde with last resort antibiotics against Escherichia coli. International Journal of Advanced Biochemistry Research, 2024; 8(4): 619–623.
6. BRADLEY PP, et al. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. The Journal of investigative dermatology, 1982; 78(3): 206–9.
7. CRUVINEL WM, et al. Immune system - part I fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. Revista Brasileira de Reumatologia, 2010; 50(4): 443–461.
8. FERREIRA A, et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. Rev. Bras. Farm, 2013; 94(2): 94–101.
9. FREIRE ICM, et al. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre Streptococcus mutans e Staphylococcus aureus. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, 2014; 16(2 suppl 1): 372–377.
10. GOBBO M, et al. Emerging pharmacotherapy trends in preventing and managing oral mucositis induced by chemoradiotherapy and targeted agents. Expert opinion on pharmacotherapy, 2024; 25(6): 727–742.
11. HAMOUDA N, et al. Apoptosis, Dysbiosis and Expression of Inflammatory Cytokines are Sequential Events in the Development of 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice. Basic & clinical pharmacology & toxicology, 2017; 121(3): 159–168.

12. KIM BH, et al. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses. Mediators of inflammation, 2010; 2010: 529359.
13. LEE R, BALICK MJ. Sweet wood--cinnamon and its importance as a spice and medicine. Explore (New York, N.Y.), 2005; 1(1): 61–4.
14. LOPES LD, et al. Prevention and Treatment of Mucositis At an Oncology Outpatient Clinic: a Collective Construction. Texto & Contexto - Enfermagem, 2016; 25(1): 1–9.
15. MACPHERSON BR, PFEIFFER CJ. Experimental Production of Diffuse Colitis in Rats. Digestion, 1978; 17(2): 135–150.
16. MEDEIROS AC, et al. Efeitos da sinvastatina na mucosite gastrointestinal induzida por 5-fluorouracil em ratos. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2018; 45(5): e1984.
17. SOUSA IJ, et al. Biotechnological Perspectives on the Therapeutic Potential of Phenylpropanoid Cinnamaldehyde in Inflammatory Diseases: Signaling Pathways. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2025; 26.
18. SOUSA IJO, et al. Phytochemical Characterization of Essential Oils from Plants of the Genus Cinnamomum and their Effect on Diarrhea and Disruption of the Intestinal Epithelium Induced by 5-FU. Journal of Advances in Biology & Biotechnology, 2025a; 28(1): 481–490.
19. SOUSA IJO, et al. Inovações interdisciplinares em adjuvantes terapêuticos para a quimioterapia oncológica: fluxo de desenvolvimento de um nanocomplexo funcional de origem natural. Caderno Pedagógico, 2024; 21(10): e8665.
20. SOUSA IJO, et al. Challenges in myeloperoxidase quantification: the inadequacies of current colorimetric approaches. Frontiers in molecular biosciences, 2025; 12: 1559499.