

ICARO EDUARDO FUCHS DA SILVA

**OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA E
ANTIINFLAMATÓRIA DE EXTRATOS HIDROALCOÓLICOS DE
CASCA, FOLHAS E FLORES DE *Tabebuia impetiginosa* (MART. ex DC) –
IPÊ ROXO**

Dissertação apresentada à Universidade de Franca, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Promoção de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Luís Andrade e Silva.

**FRANCA
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ICARO EDUARDO FUCHS DA SILVA

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA
DE EXTRATOS HIDROALCOÓLICOS DE CASCA, FOLHAS E FLORES DE *Tabebuia*
impetiginosa (MART. ex DC) – IPÊ ROXO

Presidente: _____
Prof. Dr. Márcio Luís Andrade e Silva
Universidade de Franca

Titular 1: _____
Prof. Dr. Jairo Kennup Bastos
Universidade de São Paulo (USP Ribeirão Preto)

Titular 2: _____
Prof. Dr. Sergio de Albuquerque
Universidade de São Paulo (USP Ribeirão Preto)

Franca, ____/____/____.

***DEDICO** este trabalho à minha esposa Myrian e aos meus filhos Luciana, Marcelo, Gustavo e Leandro pela paciência, apoio e, sobretudo, pela compreensão pela temporária ausência do convívio familiar. A Deus por permitir a realização de sonhos como este.*

AGRADECIMENTOS

É necessário que eu expresse minha profunda gratidão a todos aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram com seu apoio ou simplesmente com suas vibrações positivas, durante estes mais de dois anos dedicados a esta tarefa.

Em especial, sou grato aos meus familiares, amigos, colegas de estudo, aos companheiros de trabalho que sempre tiveram uma palavra de incentivo durante o caminho.

Aos professores e ao meu orientador Dr. Márcio Luis Andrade e Silva pela demonstração de confiança e apoio.

Aos amigos que tanto colaboraram no transcorrer da pesquisa, Vanessa Royo, Francieli, Eveline, Thais e Alexandre. Sem vocês com certeza a conclusão deste trabalho seria prejudicada.

“O PROFESSOR MEDÍOCRE EXPÕE,
O BOM PROFESSOR EXPLICA,
O PROFESSOR SUPERIOR DEMONSTRA,
O GRANDE PROFESSOR INSPIRA”
Lao Tse

*Ao professor Walter Radames Accorsi, a quem, infelizmente, não
pude conhecer em vida, muito obrigado pela inspiração.*

RESUMO

SILVA, Icaro Eduardo Fuchs da. **Obtenção e avaliação da atividade analgésica e antiinflamatória de extratos hidroalcoólicos de casca, folhas e flores de *Tabebuia impetiginosa* (MART. Ex DC) – ipê roxo.** 2006. 80 f. Dissertação (Mestrado em Promoção de Saúde) – Universidade de Franca, Franca.

O uso de plantas sob a forma de infusão, maceração, pó e tintura é prática consagrada pela população de menor poder aquisitivo e, como opção terapêutica dos adeptos de terapias comumente denominadas alternativas. Dentre as inúmeras opções proporcionadas pela imensa biodiversidade encontrada na flora brasileira, uma planta tem se destacado como fonte de pesquisas dentro e fora do país, o ipê-roxo. No presente trabalho, procurou-se avaliar as atividades analgésica e antiinflamatória de extratos hidroalcoólicos de partes aéreas de *Tabebuia impetiginosa*, ainda pouco estudadas, suas folhas e flores, comparando-as ao extrato hidroalcoólico da casca. Os extratos foram obtidos por maceração em etanol/água (7:3 v/v) reproduzindo em condições de laboratório as macerações obtidas por herboristas e leigos. A avaliação da atividade antiinflamatória utilizou o teste da medida do edema da pata do rato e a avaliação das atividades analgésicas, periférica e central foram determinadas pelo teste de contorção abdominal em camundongo e o teste de placa quente com rato, respectivamente. Os resultados para inflamação foram positivos nos extratos de casca e folha ($p < 0,001$) sendo mais intensos que os obtidos com extrato de flor com $p > 0,05$, nas três concentrações padronizadas. O teste de analgesia central demonstrou baixa atividade analgésica central nas três concentrações de todos os extratos testados. O teste de analgesia periférica demonstrou potente atividade analgésica periférica, nas dosagens 100 mg/kg, 300 mg/kg e 500 mg/kg, com $p < 0,001$ sendo mais intensa na avaliação dos extratos de flor e de folha quando, durante ensaio, nenhuma contorção abdominal foi observada. Quando reduzidas as dosagens para 20 mg/kg, 40 mg/kg e 60 mg/kg, no teste do extrato de folha, nas três concentrações $p > 0,05$, e no extrato de flor, nas concentrações 20 mg/kg e 40 mg/kg $p > 0,05$ e na dosagem 60 mg/kg $p < 0,001$. No presente trabalho ficou patente, as atividades antiinflamatória e analgésica periférica dos extratos hidroalcoólicos de casca, folha e flor de (*Tabebuia impetiginosa* Mart ex DC) – ipê-roxo.

Palavras-chave: *Tabebuia impetiginosa*; folha e flor; atividade analgésica e antiinflamatória.

ABSTRACT

SILVA, Icaro Eduardo Fuchs da. **Obtention and evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of bark, leaves and flowers of *Tabebuia impetiginosa* (MART. Ex DC) – ipê roxo.** 2006. 80 f. Dissertation (Master's Degree in Health Promotion) – University of Franca, Franca-SP.

The use of plants as infusion, maceration, powder and dyeing is a practice renowned by the low acquisition population and, as a therapeutical option of the adepts' therapies called as alternative. Among the innumerable options proportionate by the immense biodiversity found in the Brazilian flora, researchers have draw attention to one plant inside and outside of the country, the ipê-roxo. The aim of this research was to evaluate the analgesical and anti-inflammatory activities of hydroalcoholic extracts of *Tabebuia impetiginosa* aerial parts, yet little studied, its leaves and flowers, comparing them to the hydroalcoholic extracts of the bark. The extracts have been obtained by maceration in ethanol/water (7:3 v/v) reproducing in laboratory condition the maceration obtained by dealers in medical herbs and laypeople. The anti-inflammatory activity evaluation used the test of the edema measure of the mouse leg, and the evaluation of the analgesical activities, peripheral and central, had been determined by the abdominal contraction test in mouse, and respectively by the hot plate test with mouse. The results for inflammation were positive in leaf and bark extracts ($p < 0,001$) which were more intense than the results obtained with flower extracts with $p > 0,05$, in the three standardized concentrations. The central analgesia test demonstrated low central analgesical activity in the three concentrations of all tested extracts. The peripheral analgesia test demonstrated powerful peripheral analgesical activity, in 100 mg/kg, 300 mg/kg, and 500 mg/kg dosages, with $p < 0,001$, the test was more intense in the evaluation of leaf and flower extracts when, during the test, no abdominal contortion was observed. When the dosages were reduced to 20 mg/kg, 40 mg/kg, and 60 mg/kg, in the test of leaf extract, in the three concentrations $p > 0,05$, and in the flower extract, in the concentrations 20 mg/kg, and 40 mg/kg $p > 0,05$, and in the dosage 60 mg/kg $p < 0,001$. In the present work it was clear the peripheral anti-inflammatory analgesical activities of the hydroalcoholic extracts of bark, leaf and flower of (*Tabebuia impetiginosa* MART. Ex DC) – ipê-roxo.

Key words: *Tabebuia impetiginosa*; leaf and flower; analgesic and anti-inflammatory activity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	FITOTERAPIA	13
1.1.1	As plantas na medicina.....	14
1.2	DOR E INFLAMAÇÃO	22
1.2.1	Fisiopatologia da dor e inflamação	24
1.2.1.1	Sistema nociceptivo.....	25
1.2.1.2	Endorfinas, encefalinas e dinorfinas	29
1.2.1.3	Sensibilização periférica e central.....	30
1.2.2	Analgésicos e antiinflamatórios de origem vegetal.....	36
1.3	BOTÂNICA	37
1.3.1	<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart ex DC) Standl – IPÊ ROXO	44
2	OBJETIVOS	51
3	MATERIAL E MÉTODOS	52
3.1	EQUIPAMENTOS, DROGAS E PREPARAÇÕES.....	52
3.2	OBTENÇÃO DOS EXTRATOS	52
3.3	ANIMAIS UTILIZADOS	55
3.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA.....	55
3.5	ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA	56
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.1	PARTE QUÍMICA.....	59
4.1.1	Obtenção dos extratos hidroalcoólicos brutos.....	59
4.2	PARTE BIOLÓGICA	60
4.2.1	Atividade antiinflamatória.....	60
4.2.2	Atividade analgésica.....	63
	CONCLUSÕES	69
	REFERÊNCIAS	70

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 — As vias aferentes são mostradas em vermelho, as eferentes em verde ou amarelo. As vias eferentes simpáticas não são mostradas. Os sistemas de projeção cerebral são mostrados em azul. A via inibitória descendente da matéria cinzenta é mostrada em amarelo. A inibição segmentar da sensação da dor originada nos mecanorreceptores cutâneos é mostrada em lilás e o interneurônio inibidor está em negro 27
- Figura 2 — A dor é conduzida pelo trato espinhotalâmico (Fig. 1) até as estações de revezamento no tálamo e globo pálido. Os tratos nervosos se dirigem daí para o giro pós-central ou por projeções difusas (não específicas) até o córtex cerebral 28
- Figura 3 — Metabólitos do Ácido Araquidônico 35
- Figura 4 — Representação da estrutura química de alguns alcalóides com importante atividade analgésica central e antiespasmódica 40
- Figura 5 — Representação da estrutura química de óleos essenciais 41
- Figura 6 — Representação da estrutura química de flavonóides com atividade analgésica e antiinflamatória 43
- Figura 7 — Ipê roxo, *Tabebuia impetiginosa* no início da floração. Observe-se ainda a presença de folhas e floração bem distribuída na copa 45
- Figura 8 — Partes de Ipê roxo – *Tabebuia impetiginosa*: (a) árvore adulta; (b) flores e folhas; (c) frutos secos; (d) sementes; (e) casca; (f) apresentação visual da madeira extraída da planta 46
- Figura 9 — Representação química do lapachol 48
- Figura 10 — Representação química da β -lapachona 49

- Figura 11 — Flor de Ipê Roxo recém aberta, demonstrada por seu vivo colorido 54
- Figura 12 — Avaliação da atividade analgésica periférica - teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos (com extrato de flor de ipê) 55
- Figura 13 — Avaliação de atividade analgésica central – Teste da Placa Quente 56
- Figura 14 — Avaliação da atividade antiedamatogênica Teste Edema de Pata com auxílio do pletismômetro Ugo Basile 58
- Figura 15 — Esquema representando processo de extração e rendimento dos extratos hidroalcoólicos de casca flor e folha de *T. impetiginosa* 59
- Figura 16 — Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de flor nas dosagens (2) 100mg/kg, (3) 300mg/kg, (4) 500mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5mg/kg) após injeção de carragenina (100µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com $p > 0,05$ 61
- Figura 17 — Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de casca nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) após injeção de carragenina (100 µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com ** $p < 0,001$ 62
- Figura 18 — Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de folha nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) após injeção de carragenina (100 µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados

segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com **
 $p < 0,001$

62

Figura 19 — Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de folha nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos ($n=6$) nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente

63

Figura 20 — Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de casca nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos ($n=6$), nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente

64

Figura 21 — Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de casca nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos ($n=6$), nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente

64

Figura 22 — Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de casca nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn+salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) em teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos. Os resultados são expressos com média \pm SEM ($n=6$) do número total de contorções abdominais em 20 minutos nas diferentes dosagens. Os resultados foram

analisados segundo os modelos one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett, com significância * $p > 0,05$ e ** $p < 0,001$

65

Figura 23 — Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de folha (A) e flor (B) nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, folha (C) e flor (D) nas dosagens (2) 20 mg/kg, (3) 40 mg/kg, (4) 60 mg/kg, (1) controle negativo (twenn+salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) em teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos. Os resultados são expressos com média \pm SEM (n=6) do número total de contorções abdominais em 20 minutos nas diferentes dosagens. Os resultados foram analisados segundo os modelos one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett, com significância * $p > 0,05$ e ** $p < 0,001$

66

1 INTRODUÇÃO

1.1 FITOTERAPIA

Como poderia o homem primitivo duvidar de que as plantas eram mágicas? Sem os recursos da ciência moderna, que outra explicação ele encontraria para os mistérios do reino vegetal? Todo outono, nos climas temperados, seres humanos pré-históricos viam as florestas morrerem; as árvores perdiam as folhas, o mato e as flores secavam; apenas umas poucas sempre-vivas mantinham uma aproximada semelhança com relação à vitalidade do verão, mas, ao irromper da primavera, novos brotos rebentavam da terra, a vegetação ressurgia, as flores assinalavam sua presença. Com certeza, qualquer ser que ressurgiu do nada todos os anos, deve ter uma grande magia (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Também nos trópicos, onde não se vê o mesmo frio invernal, onde nem mesmo são tão nítidas as mudanças das estações, a vegetação original era abundante e variada, um sem número de plantas brotava, crescia e se reproduzia e se espalhava com tal vigor e rapidez, que certamente não deviam parecer menos milagrosas (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

Nossos ancestrais distantes não necessitavam ter formação em Botânica para observarem e apreciarem o potencial energético e a diversidade do mundo das plantas. A necessidade fazia deles, aplicados estudiosos da flora local. As plantas forneciam alimentos, remédios, roupas e abrigo (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

O comportamento de algumas também devia deixar perplexos os nossos antepassados. Afinal, porque as campânulas da ipoméia só abriam ao raiar do sol? Por que as folhas da sensitiva fechavam-se ao toque? Porque o girassol acompanhava o movimento do sol no céu? Sem encontrar uma causa visível para esses comportamentos, os homens do passado deram asas à imaginação, povoando os campos com ninfas e dríades, animando as árvores com espíritos guardiões benignos e malignos (GRAÇA; AIRES, 1994).

Dependentes que se tornaram das plantas para as suas necessidades naturais, os seres humanos voltaram-se naturalmente para o reino vegetal em busca de algo que os

ajudasse a dominar o meio ambiente e o destino. Certos que as plantas pareciam ter poderes mágicos, portanto se conseguissem dominá-las e dirigi-las, sem dúvida se beneficiariam, atenuando a infelicidade, abreviariam as doenças, controlariam o futuro e alcançariam a paz com os deuses. Inúmeras plantas foram testadas pelos feiticeiros na tentativa de conquistar esse poder. Muitos nomes das plantas são testemunhos destas experiências (GRAÇA; AIRES, 1994; ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

O alho (*Alium sativo*) é uma destas plantas, que há muito tempo, desfruta da fama de instrumento de magia branca, afinal teria o poder de repelir as forças malignas da magia negra. Durante séculos, esta erva não apenas acrescentou vitaminas e sais minerais aos alimentos, mas também, consta da tradição popular que tenha defendido as pessoas contra vampiros e a peste. Ainda hoje, avós chinesas, judias e gregas, presenteiam seus netos bebê com um dente de alho, como proteção contra o “mau olhado” (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

Em contraste às qualidades e efeitos benéficos do alho, outras plantas são assinaladas como malignas, devido as suas qualidades venenosas ou narcóticas. Assim, a beladona, com seu sumo tóxico e sedativo, com frequência apareciam nas poções demoníacas, se tornando conhecida como a mortal erva moura, traduzida para outros idiomas como “sombra da noite”, “baga de bruxa”, e “baga de feiticeira” (GRAÇA; AIRES, 1994).

Histórias exageradas contadas por viajantes e exploradores ao voltarem de suas andanças, povoavam de fantasia os ouvidos e mentes dos ouvintes sobre plantas com propriedades mágicas. Desta forma, até o século XIX, muito se usou as plantas, mais pelos efeitos mágicos que propriamente pelos efeitos terapêuticos, embora muito se tenha estudado até então em todo este período da humanidade, encontrando-se deles vários relatos sobre uso das plantas no tratamento dos males até então conhecidos (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

1.1.1 As plantas na medicina

Alguns achados arqueológicos num cemitério Neandertal de mais de 60 mil anos, indicam o uso de várias plantas que ainda hoje figuram na medicina atual, entre elas a alteia.

Os sumérios, povo que habitou a área em torno dos rios Tigre e Eufrates por

volta de 4000 a.C., através de escrita cuneiforme em placas de barro, mostram que os remédios que usavam já na época incluíam plantas como o tomilho, ópio, alcaçuz, mostarda e o enxofre. Os babilônicos que os sucederam, ampliaram o estoque de substâncias medicinais, acrescentando à sua lista, o açafrão, coentro, canela, alho, folha de sena, as quais adicionadas ao galbano e benjoin, serviram de base para decocções salvas, emplastos e linimento (BALBACH, 1960, 1980).

Na civilização egípcia sobressai Imotep, médico egípcio que depois se tornou o deus de cura do seu povo. De seu povo vêm os primeiros textos médicos, o Papiro de Ébers, assim denominado em homenagem ao egiptólogo alemão Georg Ébers, que em 1827 comprou o papiro de um árabe que alegava tê-lo encontrado próximo ao Tebas. Acredita-se que o papiro tenha sido escrito no século XVI a.C. (ALMEIDA, 1993).

Nele são encontradas cerca de oitocentas receitas e referências a mais de setecentas drogas, incluindo a babosa, absinto, hortelã, meimendo, mirra, cânhamo, óleo de rícino e mandrágora. Com estes ingredientes, as receitas egípcias orientavam a preparação de decocção, vinhos e infusões, além de pílulas, unguentos e emplastos (GRAÇA; AIRES, 1994; ALMEIDA, 1993).

Apesar de sistema controvertido para se datar fatos da China antiga, há pelo menos 2000 anos surge a primeira farmacopéia chinesa até hoje conhecida, o Pen Tsao, atribuído ao imperador Shen Nung, esta obra descrevia o uso da Chalmogra, planta do gênero *Hydnocarpus*, para tratar a lepra. Entre as inúmeras plantas citadas, encontramos o cânhamo, a papoula, o ruibarbo e o acônito (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Estes antigos escritos chineses registram pela primeira vez o uso de um arbusto do deserto denominado Mahuang, para ajudar a função urinária, melhorar a circulação e baixar febres, eliminar a tosse e aliviar os males dos brônquios. Seu ingrediente ativo quase se perdeu no tempo, sendo registrado no século XX, sendo conhecido por efedrina (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Na Índia encontramos uma coletânea da sabedoria hindu na saúde que consiste na Ayur Veda, cuja escrita perde-se no tempo. Sua doutrina, hinos e cânticos se referem ao Rig Veda, muito mais antigo. Os Vedas, escritos originalmente em sânscrito, referem-se a várias plantas curativas, entre elas a *Rawolfia serpentina*, assim denominada por tratar picadas de serpentes, além de problemas mentais e epilepsia. Hoje a *Rawolfia serpentina* é fonte de reserpina, substância hipotensora e sedativa. O guia herbário indiano Charaka Samhita cita aproximadamente quinhentos medicamentos herbais (GRAÇA; AIRES, 1994).

A Grécia produziu um deus e vários mortais que estão relacionados com o início do conhecimento e da história da Medicina. O deus Esculápio, deus da cura, cujo caduceu até hoje representa a Medicina. Na Grécia, a prática da medicina ou cura das doenças era atribuída a médicos leigos chamados filhos de Esculápio, que atendiam aos doentes em templos erguidos em homenagem ao deus, em rituais que uniam religião e formulas cheia de magia e mistério (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Por volta de 400 a.C. um grego chamado Hipócrates, retirou a profissão de médico do reino do misticismo e da religião, afirmando que a Medicina era uma ciência e uma arte. Por isso é chamado de pai da medicina moderna. As doutrinas de Hipócrates, contidas na Coleção Hipocrática, dão grande ênfase à dieta, ao estilo de vida, ao exercício, à luz do sol e à água. Seu princípio orientador era o de que o importante é não fazer mal (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

Hipócrates acreditava que os quatro elementos, fogo, água, terra e ar, eram representados no corpo humano pela bile amarela, pela fleuma (catarro), pelo sangue e pela bile negra. A saúde humana dependia do equilíbrio desses humores, aos quais se referia como sumos cardeais, relacionando-os com os quatro temperamentos: ao colérico, ao fleumático, ao sangüíneo e à melancolia, respectivamente (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Quando se perturbava o equilíbrio, o resultado era a doença. A saúde só podia ser restaurada livrando-se o corpo do excesso de sumos, com sangrias, enemas, diuréticos, laxativos, suor e vômito. Como laxativo, os médicos da época usavam erva-doce, leite de jumento e rícino. As plantas empregadas para aumentar o fluxo urinário eram salsa, tomilho, funcho e aipo. No total os textos de Hipócrates citam cerca de 300 a 400 plantas medicinais (ALMEIDA, 1993).

Depois de Hipócrates, com Aristóteles; Teofrasto e no primeiro século a.C. com Dioscorides foram produzidas obras precursoras de todas as farmacopéias modernas, sendo que esse último foi o responsável pela obra *De Matéria Médica* que apresentava centenas de plantas medicinais e que se tornou o texto oficial da medicina botânica (GRAÇA; AIRES, 1994).

Antes de Dioscorides, Roma iniciara a ascensão de seu poder sobre a Europa e em torno do Mar Mediterrâneo. Com a hegemonia romana, surgiram duas das mais importantes medidas de saúde pública: os sistemas de esgotos e água limpa potável canalizada por meio de aquedutos.

Quanto à saúde individual, a prática médica do século I a.C. parece incluir

sobre tudo três métodos: dieta, medicamentos, cirurgias. As doenças infecciosas eram tratadas com dieta e repouso. Na tradição de Hipócrates, restauravam-se os “equilíbrios” do corpo com cirurgia, que muitas vezes envolviam um método de extrair sangue. Junto com esses procedimentos também se receitavam medicamentos herbais para corrigir os desequilíbrios. Além de alguns tipos de mel e vinhos, muitos outros medicamentos de origem vegetal, como endro e coentro eram também indicados (AICHELBURG, 1972).

Foi também a época do triaga (do grego *theriakon*) que nada mais era que uma combinação de muitas ervas deferentes, sobretudo opiáceos e antiespasmódicos, e era tido como uma panacéia para tudo, de envenenamentos a mordidas de animais (GRAÇA; AIRES, 1994).

No século II d.C. surge a figura de Galeno, médico grego que vivia em Roma, cuja fama não se relaciona a flora, mas a fauna de seu tempo, visto que revolucionou a medicina da época fazendo experiências com animais, a partir do que desenvolveu as primeiras teorias médicas baseada em experimentação científica. Apesar da maioria das suas teorias se revelarem errôneas por supor que os estudos com animais se aplicavam diretamente aos seres humanos, seu lugar como fundador da medicina experimental é incontestável. Mais tarde, as divergentes teorias das medicinas, homeopática (“cura pelo similar”) e alopática (“cura pelo oposto”), surgiram das doutrinas de Galeno (AICHELBURG, 1972).

De 400 a 1500 d.C., período que incluiu a Inquisição e as Cruzadas, a Igreja controlou praticamente todo o conhecimento médico, e tentou o domínio absoluto em seu campo. A medicina, como tratamento de doenças humanas, tornou-se uma extensão das doutrinas da Igreja. Como os males e doenças eram muitas vezes vistos como castigo para o pecado, acreditava-se que podiam ser curadas com preces e arrependimentos (GRAÇA; AIRES, 1994).

Contudo, grande parte do conhecimento médico greco-romano, ainda assim foi preservado pelos estudiosos dos mosteiros, que transcreviam documentos antigos. Embora a Igreja fizesse questão de desacreditar grande parte do progresso dos estudiosos não cristãos, suas teses oficiais não chegavam aos jardins de ervas dos mosteiros e dos camponeses. Ali, a fitoterapia continuou em grande parte imperturbada, embora com uma crescente orientação cristã. Foi nessa época, por exemplo, que muitos nomes vulgares dados às plantas medicinais, acabaram ligados a Jesus, à Virgem Maria, aos santos e mártires (AICHELBURG, 1972).

Ao fim do período medieval, a Igreja estimulou dois grandes avanços na medicina. Um foi o hospital, um sistema de assistência gratuita aos doentes, oferecido em Bizâncio, por cristãos caridosos como reação aos altos preços cobrados pelos médicos greco-

romanos. Os hospitais cristãos seguiram os exemplos dos “depósitos de piedade” fundados no século IV d.C. por Basílio o Grande, bispo de Cesaréia, para dar assistência e abrigo aos doentes, em geral leprosos e viajantes (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

A segunda grande contribuição do cristianismo para a medicina foi a criação das primeiras escolas universitárias de medicina. Os alunos eram admitidos nessas escolas sem consideração a credo ou nacionalidade. A famosa escola de medicina de Salerno foi fundada por quatro homens, conhecidos na tradição como o árabe Adalo, o latino Salerno, o grego Pôncio e judeu Elinus (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

Os alunos da Faculdade de Salerno eram aparentemente experimentadores ativos das propriedades medicinais das plantas. Um dos seus preparados era um anestésico, usado em amputações, que continha mandrágora, meimendo e ópio, em partes iguais. Colocados sob as narinas num pano úmido, dizia-se que punha o paciente em sono profundo e insensível à dor (GRAÇA; AIRES, 1994).

Fora do mundo cristão, a cultura Islâmica nesta época estava redescobrando as obras médicas gregas, e traduzindo estas obras para a sua língua, os árabes fizeram aperfeiçoamentos, com base em sua própria experiência, acrescentando várias plantas à farmacopéia clássica, como cânfora, açafraão e espinafre. Avicena escreve seu Cânone de Medicina que continha muitas referências às doutrinas de Galeno e Aristóteles, e que foi usado como livro didático em toda a Europa até meados do século XVII, e é estudo no Oriente até hoje. Avicena descreveu a meningite, o tétano e inúmeras outras doenças (GRAÇA; AIRES, 1994).

Também por intermédio dos árabes, criou-se a peculiar mistura de filosofia e química, conhecida como alquimia, cujas origens, em regiões do mundo extremamente distantes entre si, como China e Alexandria ainda são obscuras. Seu objetivo era usar o laboratório para penetrar nos segredos do universo e da natureza. Como trabalhava com muitos materiais, principalmente metais, a crença popular levou a pensar que tentavam transformar metais inferiores em ouro. A partir daí, experiências com diversos minerais, principalmente o mercúrio, deram origem ao longo uso generalizado e muitas vezes desastroso do mercúrio no tratamento de inúmeras moléstias, em especial a sífilis (GRAÇA; AIRES, 1994).

Uma das mais importantes figuras do Renascimento, que iria influenciar a filosofia básica da medicina nos séculos seguintes, foi Theophostus Bombastus Von

Hohenheim, mais conhecido como Paracelso, em geral visto como o divulgador da teoria das assinaturas, ou pelo menos o maior conhecedor da Europa nesse período. Nessa visão da natureza e bastante centrado no ser humano, as plantas não só foram criadas para o uso dos homens, como também exibiam um sinal claro – uma assinatura – do fim específico a que se destinavam. Assim, o alquequenje com seu cálice em forma de bexiga, destina-se a tratar distúrbios urinários, uma planta com folhas em forma de coração destina-se ao tratamento de doenças cardíacas, e assim por diante (GRAÇA; AIRES, 1994).

Estudioso de alquimia, Paracelso defendia o uso interno de vários metais, incluindo o mercúrio e o antimônio, até então empregados quase exclusivamente como remédios externos. Infelizmente, muitos dos que depois receitaram metais para uso interno não se lembraram de grande atenção, cautela e precisão com que Paracelso media e ministrava as doses das substâncias que dava aos seus pacientes. “Depende só da dose, se um veneno é veneno ou não” ele escreveu. A filosofia de Paracelso de receitar doses foi sintetizada da seguinte maneira: “*o muito mata, o pouco cura*” (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; GRAÇA; AIRES, 1994).

A curiosidade científica despertada durante o Renascimento, foi aumentando o conhecimento que as pessoas tinham delas mesmas. No princípio do século XVII, Harvey apresentou a primeira explicação verdadeira de como o sangue circula. A criação do microscópio, em fins do mesmo século, tornou possível o estudo dos microorganismos. Cem anos depois, em 1796, o médico inglês Edward Jenner usou a varíola para imunizar um menino contra esta doença, criando assim a ciência da imunologia (DI STASI, 1996).

O ritmo das descobertas médicas acelerou de maneira impressionante no século XIX. Os microorganismos patogênicos foram descobertos por Pasteur e Koch. Introduziu-se a cirurgia asséptica graças a Ignar Semelweis, o primeiro a acentuar a necessidade de limpeza no parto, e Joseph Lister, que estabeleceu de fato a ligação entre limpeza e ausência de germes. Na década de 1840, um dentista, Willian T. Morton demonstrou o valor do éter como um anestésico relativamente seguro, tornando com isso mais fáceis e menos arriscadas as cirurgias difíceis (GRAÇA; AIRES, 1994; DI STASI, 1996).

Paralelamente à súbita explosão de descobertas científicas e tecnológicas, a história das plantas como medicamentos continuou desenvolvendo-se discretamente e independentemente. Um dos herbários mais antigos é o Bald's Leechbook, escrito no século X, onde são referidas mais de quinhentas plantas medicinais, mas o uso destas plantas estava muito intimamente relacionado com mitos e superstições dos ritos pagãos (GRAÇA; AIRES, 1994).

Contudo não foram as instituições pagãs, e sim mosteiros cristãos os repositórios do conhecimento médico durante a idade média. No século XII, Hildegard de Binger, uma abadessa alemã, compilou um Livro de Ervas Curativas, onde descrevia uma ampla gama de plantas e suas aplicações na cura, além da origem e do tratamento de várias doenças (GRAÇA; AIRES, 1994; DI STASI, 1996).

O grande número de plantas, trazido pelos navegadores e exploradores, despertou um tremendo fascínio pela botânica. Um dos resultados foi a era de ouro dos herbários. Diversos e famosos herbários foram publicados entre os séculos XV e XVII. O mais famoso talvez tenha sido *The English Physician* (O Médico Inglês) escrito por Nicolas Culpeper e publicado em 1553, que somado a outra obra sua, publicada em 1649, a tradução da *Pharmacopéia* do Colégio dos Médicos, foram os polêmicos livros que tiveram importante papel no último cisma que surgiu entre a medicina formal e a prática da fitoterapia (GRAÇA; AIRES, 1994).

No período compreendido entre o alvorecer do Renascimento até os tempos modernos foram acaloradas as disputas na medicina. O estabelecimento de escolas médicas e de um sistema de educação médica formal, combinada a uma compreensão cada vez mais precisa da fisiologia humana, faziam com que a prática da medicina passasse de arte à ciência e profissão (GRAÇA; AIRES, 1994).

Enquanto isso se estabelecia uma ferrenha batalha dentro da prática da medicina acadêmica. De um lado estavam os galênicos, que aderiam à prática da medicina botânica estabelecida por Galeno nos antigos tempos. Do outro, os paracelsistas, que pareciam ter chegado a uma compreensão mais ou menos seletiva dos pronunciamentos de Paracelso. Esses paracelsistas mais recentes achavam que as plantas medicinais eram em geral inferiores à medicina mais forte dos produtos químicos, não botânicos, muitas vezes administrados em doses que teriam horrorizado Paracelso. Para fazer-lhes justiça, estavam inteiramente dispostos a ministrar remédios fitoterápicos, desde que sua ação fosse suficientemente forte. Apreciavam especialmente narcóticos e purgativos como, ópio, beladona, meimendo, acônito, mandrágora e outras plantas venenosas, por causa de seu alto nível de atividade (GRAÇA; AIRES, 1994).

As pestes que varreram a Europa desde a Idade Média até o início dos tempos modernos, estavam além do poder de cura dos especialistas médicos contemporâneos, mas estranhamente, essas epidemias terríveis ajudaram a promover a crença de que, quanto mais forte e dolorosa a cura, mais eficiente. Certamente é exagero, dizer que nos séculos XV a XX, foi maior o número de pessoas sangradas, purgadas ou envenenadas até a morte pelos médicos

do que o daquelas que morreram das doenças que eles deviam curar (GRAÇA; AIRES, 1994).

Tão traumáticos eram esses tratamentos, tão dolorosos para o paciente que uma série de sistemas alternativos de medicina acabou aparecendo dentro e fora da profissão médica. Um dos mais influentes foi a homeopatia, embora outros sistemas surgissem como o ecletismo, estabelecido em New York pelo Dr. Wooster Beach, que tentava combinar o que funcionava de medicina antiga com o que funcionava da nova. Seus tratamentos baseavam-se maciçamente em drogas vegetais (GRAÇA; AIRES, 1994).

Outros, sem formação acadêmica na medicina, mas com base em observação do uso popular de plantas e formas de utilização, desenvolveram o que a princípio se denominou uma nova técnica, mas que posteriormente se comprovou tratar-se de ação medicamentosa de plantas, como por exemplo, Samuel Tompson, curandeiro em New York, que tratava problemas respiratórios, asma, utilizando vapores com ervas e raízes, sendo que sua preferida era *Lobelia inflata* (GRAÇA; AIRES, 1994).

Assim, outras plantas utilizadas por pessoas leigas foram chamando a atenção de médicos cuja formação clássica, por muito pouco não os impediu que houvessem começado a colher plantas usadas por curandeiros populares, até hoje utilizada sob forma de glicosídeos purificados para esta doença cardíaca. Os dias do mercúrio e do antimônio eram coisas do passado (GRAÇA; AIRES, 1994).

Por volta de 1805, Friederich Sertürner isolara a substância anestésica da papoula, a morfina. Em breve sua técnica estava sendo usada para isolar as substâncias ativas em outras plantas; surgindo uma indústria farmacêutica que não apenas podia isolar os constituintes básicos das drogas naturais, mas ser capaz de sintetizar novas substâncias em laboratórios e fornecê-las aos médicos em doses estáveis, padronizadas (GRAÇA; AIRES, 1994).

Os produtos sintéticos tornaram-se quase uma obsessão na incipiente ciência médica. A expressão, “feito em laboratório” passou a denotar medicamentos mais seguros, eficazes e confiáveis, que os oriundos do campo e do jardim. Essa preferência não era totalmente equivocada, pois muita sensatez e provas concretas a apoiavam (GRAÇA; AIRES, 1994).

Willian Withering, em seu trabalho com a dedaleira percebeu que a força de uma erva variava em diferentes períodos de seu crescimento. Para assegurar a estabilidade de sua digitalina, sempre colhia a erva no período de florescência, quando acreditava que sua atividade química estaria no máximo. Outros não foram tão intuitivos. Colher uma erva cedo ou tarde demais durante o seu ciclo de crescimento, usá-la seca ou em vez de verde, empregar

diferentes populações da mesma planta ou espécies estreitamente relacionadas, todos estes fatores afetam a estabilidade de uma droga. Certamente era provável que os produtos químicos feitos em laboratório, fossem, portanto mais uniformes (GRAÇA; AIRES, 1994).

Nas últimas décadas do século XX, curiosamente, a fitoterapia, em vez de ser substituída pela ciência médica e pela química farmacêutica, sofreu um inexplicável processo de revitalização, afinal, desprezados todos os exageros, as plantas e os medicamentos delas extraídos apresentam credenciais importantes, pois até o presente momento, nenhum laboratório conseguiu produzir sinteticamente nada que substituísse a digitalina. As penicilinas substituíram os mercuriais no tratamento de inúmeras infecções e epidemias, tendo sua origem em fungos de plantas (GRAÇA; AIRES, 1994).

A ciência ao que parece, ainda tem muito que aprender com os curandeiros. A idéia sem dúvida de forte apelo popular, é que, muita gente temendo os efeitos às vezes prejudiciais de algumas substâncias químicas, inclina-se para terapias naturais, incluindo plantas medicinais e seus produtos (DI STASI, 1996).

Atualmente, a prática da fitoterapia fez surgir um campo de estudos multidisciplinar, envolvendo médicos, químicos, farmacêuticos, biólogos, botânicos e até antropólogos, para buscar ampliar os conhecimentos da biodiversidade existente no mundo, em especial no nosso país, combinando o saber popular com o conhecimento médico e científico. Pesquisas recentes confirmaram os usos tradicionais de determinada planta, e descobriram novas aplicações (BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Nos últimos vinte anos, os estudos científicos desenvolvidos com várias plantas aumentaram consideravelmente, e inúmeras propriedades terapêuticas até então desconhecidas foram e serão descobertas. Princípios ativos poderão ser isolados para uso separado como novas drogas. Os fitoterapeutas, contudo, acreditam que as plantas medicinais, de um modo geral, atuam melhor quando utilizadas inteiras.

1.2 DOR E INFLAMAÇÃO

Dor é definida pela International Association for the Study of Pain, como: “experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual potencial ou real, ou descrito em termos deste dano” (apud MERSKEY; BOGDUK, 1994, p. 210).

A dor é uma experiência subjetiva sensorial multidimensional cuja expressão

varia dramaticamente entre indivíduos mesmo quando sujeitos a estímulos semelhantes. Sua expressão é mediada por fatores cognitivos, ambientais e emocionais (PELT, 1979).

A descoberta de drogas que impedem a dor de atingir a consciência marcou o primeiro passo no avanço da medicina da era moderna; sem os anestésicos o desenvolvimento da cirurgia seria inconcebível. A anestesia evoluiu na metade do século XIX e abriu caminho para que diversas modalidades cirúrgicas avançassem o que também possibilitou tratar e curar algumas das doenças graves e fatais. A anestesia local, cujo centenário ocorreu em 1954, tornou suportáveis pequenas cirurgias para os seres humanos (PELT, 1979).

Ao ponderar a relação entre riscos e benefícios, parece claro que o tratamento de determinadas patologias fez, ao longo dos últimos anos, progressos impressionantes. A avaliação do risco/benefício é bem menos evidente quando este tratamento não se relaciona às atividades cirúrgicas; em especial quando associada a uma doença crônica. Os efeitos dos extratos da papoula e da casca do salgueiro são conhecidos desde a antiguidade, mas, apesar disso, tanto o ópio quanto o ácido salicílico, somente a partir do início do século XX passaram a ser utilizados como analgésicos. Desde então, os princípios da terapia do alívio da dor se tornaram mais evidentes (PELT, 1979).

O uso ocasional de analgésicos para o alívio da dor severa é importante, principalmente em se tratando de uma dor como cólica nefrética ou odontalgia. Outras dores como as do infarto agudo do miocárdio, ou as dores crônicas de um carcinoma inoperável, têm na analgesia sucesso mesmo expressivo, mas que exigem suprimentos mais ou menos constantes de analgésicos para manter o alívio do quadro doloroso, uma vez que o alívio obtido geralmente não é duradouro. Nestas circunstâncias, os pacientes podem muito bem ter de lutar contra os efeitos menos desejáveis dessas drogas (WILLIANSO et al., 1996).

Há certos grupos de alto risco que são mais sensíveis e propensos às reações adversas, como as crianças pequenas, mulheres grávidas, pessoas idosas, doentes crônicos ou com outras anomalias genéticas. A experiência não deixa dúvidas que de não seja suficiente apenas identificar a tempo esses indivíduos de alto risco; mas a escolha do analgésico demanda cuidadosa consideração, especialmente ao se tratar dor crônica por condições que não apresentam risco de vida, ou dores devida a indisposições comuns por causas triviais (WILLIANSO et al., 1996).

1.2.1 Fisiopatologia da dor e inflamação

Ainda não se encontra bem determinada em que extensão a inervação simpática dos tecidos esta envolvida na formação, condução e modulação da informação sobre os estímulos dolorosos. Foi demonstrado, em experimentação animal, que a adrenalina e a noradrenalina aumentam a frequência de descargas para os aferentes importantes, como também é vista na estimulação da cadeia simpática nos segmentos em que foi induzida experimentalmente a percepção reforçada da dor (DEVOR; WALL, 1981).

Na fisiologia contemporânea o que se nota é o apoio aos que propõem a teoria da especificidade, que postulam que para cada impressão sensorial há um receptor específico: o ouvido interno – o som; o olho – a luz; os receptores táteis – o tato. Sabe-se, no entanto, que um som excessivamente alto pode causar dor, assim como uma luz intensa e ofuscante, e que existe uma transição progressiva do toque para a pressão e a dor. Com base nestes fatos, os antigos fisiologistas concebem esta teoria da intensidade, na hipótese de que a percepção de dor seria meramente uma função da intensidade de uma determinada sensação (MELZACK; WALL, 1982).

A Teoria padrão, considerada como exemplo especial de teoria da intensidade, descrita como se padrões de impulsos excepcionais devessem entrar no Sistema Nervoso Central (SNC), de modo que depois de decodificados, possam ser diferenciados das impressões sensoriais ordinárias como o calor ou o toque, e assim percebido como dor (MELZACK; WALL, 1982).

De acordo com a teoria de portas de controle (MELZACK; WALL, 1982), a decisão de como e se uma dor da periferia será transmitida ao SNC é tomada na medula vertebral por mecanismos de controle especiais (inibidores pré sinápticos espinhais).

Embora esta última seja considerada obsoleta por alguns fisiologistas (SMITH, 1992), ainda é utilizada hoje para explicar o efeito da estimulação elétrica transcutânea do nervo, que pode ser empregada no tratamento de certos quadros dolorosos crônicos.

Um nociceptor possivelmente tem limiar de estímulo mais elevado que um mecanorreceptor ou um termo receptor. Além disso, um nociceptor tem a capacidade de transmitir a intensidade da excitação (BESSON; CHAOUCH, 1987). A sensação de “temperatura” numa determinada intensidade não é percebida como dor até que tenha passado por processamento no cérebro (ZIMMERMANN, 1984 apud FORTH et al., 1995).

O limiar da dor está sujeito a enormes variações individuais, o mesmo ocorre

para o processamento da dor, e ainda mais, para as respostas emocionais à dor (MELZACK; WALL, 1982). Desta forma, cada indivíduo sente a sua própria dor pessoal.

1.2.1.1 Sistema nociceptivo

A dor aguda é considerada como integrante do nosso sistema nociceptivo, sistema de defesa que imediatamente alerta o corpo para influências externas danosas (MELZACK; WALL, 1982; BESSON; CHAOUCH, 1987).

As terminações nervosas contêm os nociceptivos nos quais se origina a sensação de dor. Imagina-se que a dor aguda, penetrante e facilmente localizável, seja transmitida por finas fibras. Age de condução rápida, com bainhas de mielina e suas terminações nervosas com velocidade de condução de cerca de 15 m/s. A dor crônica, descrita como surda, amolante, em queimação, de localização imprecisa, é mediada pelas fibras C, pobremente mielinizadas, com velocidade de condução igual a 1 m/s. Ambas as fibras são na realidade axônios de neurônios bipolares, cujos corpos celulares estão localizados nos gânglios espinhais (BESSON; CHAOUCH, 1987; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002).

Os reflexos de fuga garantem que uma parte injuriada pode ser rapidamente removida da zona de perigo. Quando, por exemplo, um membro é afetado, ele é retirado pelo reflexo de flexão ipsilateral e pelo reflexo de extensão contralateral. Posturas compensatórias, que são adotadas inconscientemente quando a dor restringe o movimento do tronco ou de um membro, ocorrem como resultado de reflexos polissinápticos similares (BESSON; CHAOUCH, 1987).

O processo de transdução é mediado por canais de sódio de diferentes voltagens característicos dos nociceptores. As fibras aferentes nociceptivas fazem conexão com as camadas mais superficiais do corno posterior da medula, iniciando assim a condução ou passagem dos potenciais de ação da periferia para a área central do sistema nervoso. Os neuropeptídeos implicados na condução do estímulo nos neurônios aferentes nociceptivos são a substância P e os aminoácidos excitatórios como o glutamato e o aspartato (BESSON; CHAOUCH, 1987; ZIMMERMANN, 1984 apud FORTH et al., 1995).

No corno posterior (dorsal), os nervos aferentes primários interagem com outras fibras nervosas, principalmente vias descendentes supra espinhais para a modulação do impulso nociceptivo. Neste local, algumas conexões com fibras originárias de tecidos

cutâneos e estruturas mais profundas, explicam, em parte, o fenômeno da dor referida. Substâncias envolvidas na modulação da informação nociceptiva neste ponto incluem norepinefrina, encefalina e serotonina (ZIMMERMANN, 1984 apud FORTH et al., 1995).

A condução da dor pode ser suprimida na medula vertebral, em particular também nos neurônios da substância gelatinosa, pela estimulação dos neurônios inibitórios na matéria cinzenta periaquedutal. A inibição descendente da condução da dor é terapêuticamente explorada na analgesia espinal. Entre as substâncias transmissoras dos neurônios inibitórios, estão o ácido gama amino butírico (GABA) e a glicina, junto com os opióides endógenos como a dinorfina e encefalina, além da somatostatina (BESSON; CHAOUCH, 1987) (Figura 1).

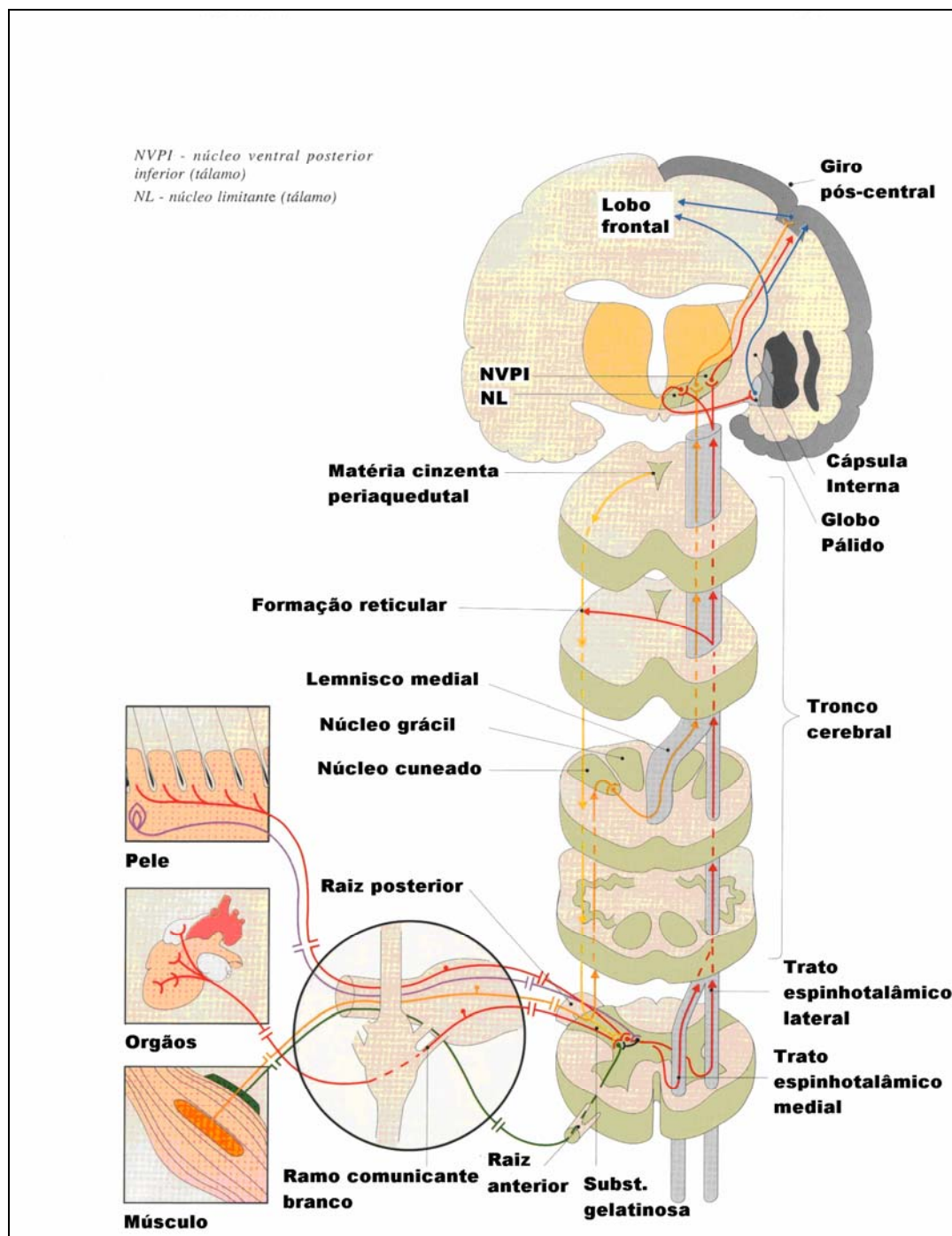


Figura 1 – As vias aferentes são mostradas em vermelho, as eferentes em verde ou amarelo. As vias eferentes simpáticas não são mostradas. Os sistemas de projeção cerebral são mostrados em azul. A via inibitória descendente da matéria cinzenta é mostrada em amarelo. A inibição segmentar da sensação da dor originada nos mecanorreceptores cutâneos é mostrada em lilás e o interneurônio inibidor está em negro

Fonte: FORTH et al., 1995.

O estímulo nociceptivo é transmitido pelos neurônios mielinizados do trato espinotalâmico (neurônio de segunda ordem) através da medula até os núcleos do tálamo. O núcleo talâmico lateral conecta-se com o córtex somatosensório, onde é processado o aspecto

sensorio-discriminativo da dor; o núcleo talâmico medial conecta-se com áreas do córtex ipsilateral, onde é processado o aspecto motivacional-afetivo da dor, este último denominado percepção, que se resume à caracterização individualizada da sensação da dor (MELZACK; WALL, 1982; BESSON; CHAOUCH, 1987). (Figura 2)

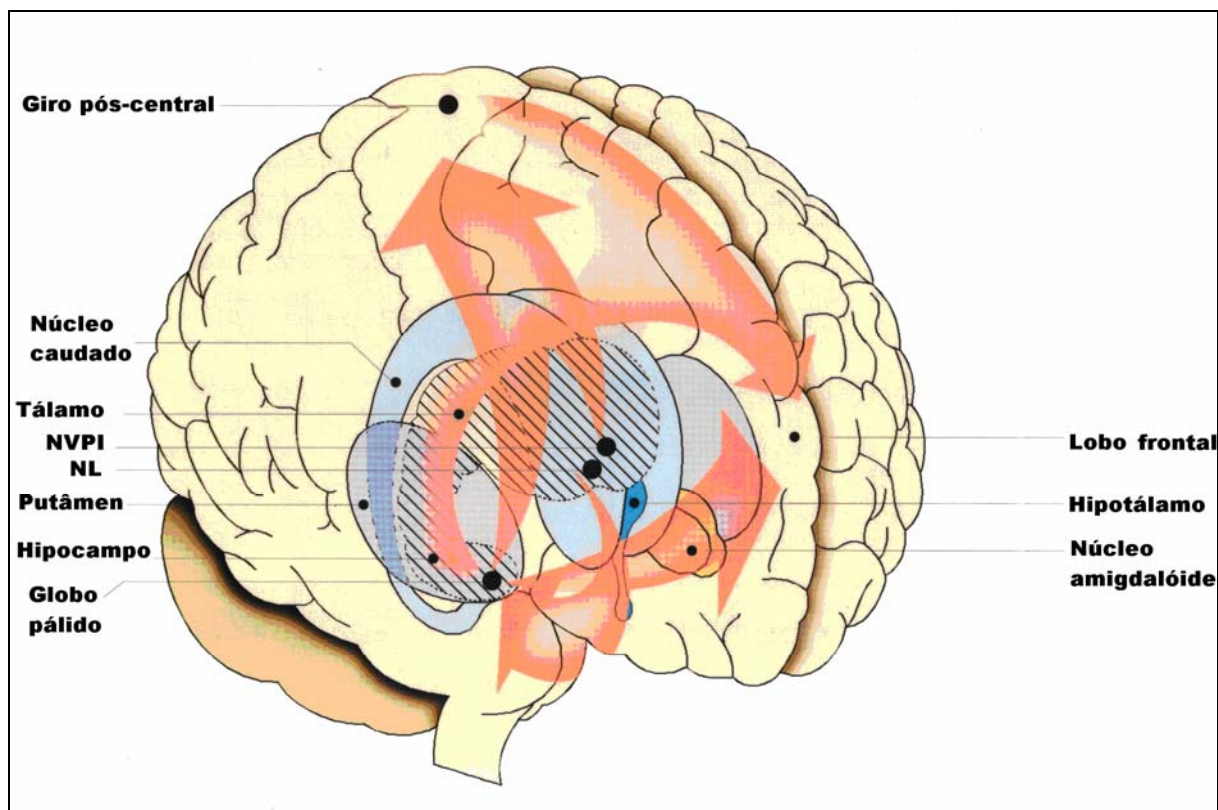


Figura 2 – A dor é conduzida pelo trato espinotalâmico (Fig. 1) até as estações de revezamento no tálamo e globo pálido. Os tratos nervosos se dirigem daí para o giro pós-central ou por projeções difusas (não específicas) até o córtex cerebral.

Fonte: FORTH et al., 1995.

O trato espinotalâmico termina no tálamo, onde se acredita que a dor seja processada emocionalmente: “Dói terrivelmente”, conforme vivamente expressou Jurna (apud FORTH et al., 1995). A maior parte do trato espinotalâmico desaparece aos poucos na região do núcleo ventral inferior posterior, a menor parte no núcleo limitante ou dos núcleos intralaminares.

A partir daí, as conexões se dirigem para o globo pálido e o sistema límbico. Acredita-se que este último sistema influencia as alterações emocionais associadas à dor severa. A via de informação vai dos núcleos talâmicos até o giro pós-central da matéria cinzenta no córtex. Lá a dor é localizada nas projeções sensoriais específicas: “meu ombro esquerdo dói” (JURNA apud FORTH et al., 1995). A atividade cerebral é regulada pelas projeções difusas ou não específicas do tálamo ou do giro pós-central.

1.2.1.2 Endorfinas, encefalinas e dinorfinas.

O teste farmacológico de certos peptídeos isolados da hipófise mostrou que eles têm propriedades similares às da morfina: aliviam a dor (BLOOM, 1983; HERZ, 1986 apud FORTH et al., 1995). Os peptídeos em questão são as endorfinas, polipeptídeos formados por 16 a 31 aminoácidos; encefalinas, considerados pentapeptídeos e as dinorfinas que são peptídeos formados por 17 aminoácidos.

Os receptores desses peptídeos são encontrados por todo o sistema nervoso central, em locais onde se acredita que o sistema nociceptivo é ativo, ou onde são encontradas suas sinapses:

- na substância gelatinosa do corno posterior da medula vertebral;
- nos núcleos da rafe mediana da medula;
- na matriz cinzenta periarquedutal;
- nos núcleos talâmicos;
- no sistema límbico, onde o trato espinotalâmico termina em sinapses e,
- no centro regulador neurosecretor do hipotálamo (BLOOM, 1983; HERZ, 1986 apud FORTH et al., 1995).

Os receptores dos opióides endógenos também são encontrados no intestino delgado exercendo função importante na motilidade intestinal, motivo pelo qual, o peristaltismo intestinal é interrompido durante o sono em consonância com o ritmo circadiano do sono e vigília (BLOOM, 1983).

A β -endorfina é o único peptídeo de seu tipo que pode evocar efeitos semelhantes aos dos opiáceos pela via sangüínea, agindo até certo ponto como um hormônio. Os outros peptídeos têm função local como transmissores para certos neurônios, que são descritos como “opioidérgicos” (HERZ, 1986 apud FORTH et al., 1995).

Bioquimicamente, as endorfinas, encefalinas e dinorfinas são derivadas de um número relativamente pequeno de substâncias originais. A clivagem enzimática da pró-opiomelanocortina libera várias substâncias, até mesmo a β -lipotropina, peptídeo da hipófise anterior. Consiste de 91 aminoácidos (HERZ, 1986 apud FORTH et al., 1995).

As endorfinas podem modular o limiar da dor do sistema nociceptivo, talvez em conjunção com as reações controladas pela hipófise, que normalmente descrevemos como stress. A existência de neurônios opioidérgicos, na substância gelatinosa, por exemplo, é hoje em geral aceita e, além disso, eles são componentes da inibição descendente da condução da

dor (BLOOM, 1983; HERZ, 1986 apud FORTH et al., 1995).

Embora a dor nociceptiva seja uma sensação fisiológica vital e o sistema nociceptivo seja um sistema de alarme acionado na presença de um estímulo potencialmente danoso, algumas situações médicas podem também acioná-lo, e, portanto nestes casos, sua abolição temporária deva ser obtida farmacologicamente (WOOLF, 2004).

Após um trauma, ou processo cirúrgico ou uma doença inflamatória, o organismo utiliza a dor no processo de cicatrização e de recomposição do tecido previamente lesado. A dor torna a região afetada tão sensível que, estímulos que anteriormente não provocavam dor, agora o fazem. O aumento da sensibilidade faz com que preservemos o local afetado até que o organismo se restabeleça e o processo causador da lesão termine. Quando o processo termina, a sensibilidade do local diminui e a dor desaparece (WOOLF, 2004).

1.2.1.3 Sensibilização periférica e central

A dor de origem periférica envolve mecanismos neuropáticos ou inflamatórios. Na inflamação, há ativação de fibras aferentes C e A, com indução de reflexo axonal e liberação de substância P, neurocitonina A e peptídeo relacionado à calcitonona. Estes alteram a excitabilidade de fibras sensoriais e autônomas simpáticas, ativando células imunitárias e liberando outras substâncias através do extravasamento plasmático. Bradicininas, citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral – TNF), prostaglandinas, serotonina (5HT), óxido nítrico, opióides endógenos em sítios periféricos e fator de crescimento neural participam na recepção e na transmissão de estímulos dolorosos de origem inflamatória. A dor neuropática relaciona-se com a atividade anormal de canais de sódio que se acumulam em sítios de dano neural e a receptores N-metil-D-aspartato responsáveis por produzir hiperexcitabilidade central, além da liberação excessiva de ácido glutâmico que medeia a excitação predominante sobre a ação dos neurônios inibitórios. Mediante estímulos de baixa intensidade, evoca-se uma sensação de intensa dor ou alodínia (ROBBINS, 1996; BRUNO, 2001; VILELA FILHO; CORREA, 1999).

A dor de origem central é proveniente da hiperexcitabilidade da medula espinhal e das vias de transmissão central. Nestes processos são de importância os receptores medulares de N-metil-D-aspartato e de taquicininas, ácido glutâmico, ácido aspártico, substância P e dinorfina (ROBBINS, 1996).

O mecanismo através do qual uma variedade de estímulos diferentes tem a capacidade de induzir atividade nos receptores das terminações nervosas nociceptivas está apenas parcialmente esclarecido. No caso de muitas condições patológicas, a lesão tecidual constitui a causa imediata da dor, havendo conseqüente liberação local de uma variedade de agentes químicos que se supõe irão atuar sobre as terminações nervosas, ativando-as diretamente ou potencializando sua sensibilidade a outras formas de estimulação (ROBBINS, 1996)

A destruição celular libera componentes intracelulares, tais como íons de potássio e adenosina trifosfato, provoca queda do pH e estimula a produção de citosinas pró-inflamatórias, por células, tais como linfócitos hematófagos recrutados localmente podendo agir diretamente sobre o neurônio nociceptivo aferente produzindo dor ou podem sensibilizar este neurônio tornando-o hipersensível a estímulos futuros (COTRAN et al., 2000).

Em geral, a dor aguda é bem explicada em termos de nocicepção, quando o estímulo nocivo dá origem a uma sensação intensa e desagradável. Por outro lado, os estados de dor crônica estão geralmente associados à aberração da via fisiológica normal, dando origem à maior intensidade de dor associada a um estímulo leve (hiperalgesia), à dor evocada por estímulo não nocivo (alodinia) ou espasmos espontâneos de dor sem que nenhum estímulo desencadeante seja notado (ROBBINS, 1996).

Na maioria dos casos, a estimulação das terminações nociceptivas na periferia é de origem química. Os estímulos mecânicos e térmicos excessivos podem causar dor aguda podendo a persistência dessa dor após a remoção do estímulo ou a dor que resulta de alterações inflamatórias ou isquêmicas refletirem uma alteração do ambiente químico dos aferentes da dor (KNOWLES, 1998 apud KATZUNG, 2003; GRABOIS, 1999).

Vários neurotransmissores estão presentes neste momento, sendo a serotonina (5HT) o mais ativo desses, sendo liberada localmente na inflamação juntamente com a histamina, que é bem menos ativa, tendendo a causar mais prurido que dor (KNOWLES, 1998 apud KATZUNG, 2003; GRABOIS, 1999; SILVA, 1973).

Dentre as cininas, as mais ativas na produção de dor são a calidina e bradicinina, peptídeos produzidos em condições de lesão tecidual pela clivagem proteolítica das cininas ativas provenientes de uma proteína precursora do plasma. A mais potente é a bradicinina que atua, em parte, através da liberação de prostaglandinas, as quais potencializam a ação direta da bradicinina sobre as terminações nervosas. A bradicinina atua ainda combinando-se com receptores específicos do tipo acoplado à proteína G e produz seus efeitos celulares através da produção de diversos mensageiros intracelulares (KNOWLES,

1998 apud KATZUNG, 2003; GRABOIS, 1999).

As prostaglandinas em si não causam dor, mas potencializam o efeito de outros agentes na produção da dor tais como serotonina (5HT) ou a bradicinina. As prostaglandinas das séries E e F são liberadas na inflamação, bem como durante a isquemia tissular. Sensibilizam as terminações nervosas a outros agentes, por inibir os canais de potássio e ao facilitar os canais de cátions abertos por agentes nocivos. Outros eicosanóides incluindo prostacilinas, leucotrienos e derivados dos HETES instáveis, também podem ser importantes, embora as informações disponíveis sejam escassas (KNOWLES, 1998 apud KATZUNG, 2003; GRABOIS, 1999).

Um agente sensibilizador de nociceptores é a prostaglandina E2. Este prostanóide liga-se ao receptor proteína G alterando a sensibilidade do neurônio aferente sem produzir ativação direta ou dor imediata. A prostaglandina E2 (assim como outros agentes sensibilizadores) reduz o limiar de ativação dos nociceptores periféricos e aumenta a resposta destes nociceptores ao estímulo nociceptivo ao ligar-se a receptores específicos na membrana destas células nervosas (RANG; DALE; RITTER, 1999).

A produção de prostanóides no local da lesão tecidual durante o processo inflamatório resulta de transformações enzimáticas do ácido aracídico proveniente dos fosfolípidios da membrana celular (GILMAN, 1996; COTRAN et al., 2000).

Fosfolipase A2, ciclooxigenase-2 e sintetase da prostaglandina E, responsáveis pela produção de prostanóides, são enzimas indutíveis durante a inflamação, não estando presentes constitutivamente em tecidos não inflamados. As citosinas, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 β são indutoras da ciclooxigenase-2 e conseqüentemente, indutoras da produção de prostanóides (GILMAN, 1996; COTRAN et al., 2000).

Estas induções ocorrem apenas após algumas horas do início da inflamação, portanto os antiinflamatórios não-hormonais não têm efeito anti-nociceptivo imediato após a instalação do processo inflamatório. Sua ação analgésica, porém, torna-se patente em patologias nas quais a ciclooxigenase-2 é induzida cronicamente (COTRAN et al., 2000), como por exemplo, a artrite reumatóide.

Alguns peptídeos sintetizados em gânglios da raiz dorsal mediam o envolvimento do sistema nervoso na inflamação. Estes peptídeos incluem a substância P (SP), o peptídeo relacionado ao gen da calcitonina (CGRP), a somatostatina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e as neurocininas A e B. Estas substâncias podem provocar alterações no tônus e permeabilidade vascular, promovem a ativação de neutrófilos e linfócitos T e B, promovem a liberação de citocinas e prostaglandinas e ainda aumentam a produção de

radicais livres de oxigênio (WOOLF, 2004).

Em seres humanos, técnicas histológicas mostram a presença de SP e de CGRP nas membranas sinoviais, sugerindo a liberação local destas substâncias no processo inflamatório (WOOLF, 2004).

De forma semelhante ao que ocorre nas terminações periféricas, os neurônios nociceptores centrais no corno posterior da medula e no núcleo espinal, também podem ser sensibilizados. Na fase inicial da sensibilização central, uma grande quantidade de estímulos sensoriais, produzida no local da lesão tecidual, penetra nos neurônios da medula tornando-os hiper-responsivos (WOOLF, 2004).

A sensibilização central requer uma atividade nociceptiva inicial intensa, como as observadas durante um trauma, durante um processo inflamatório ou após uma lesão neurológica. Os fenômenos que iniciam a sensibilização central têm lugar no corno dorsal da medula e são mediados pela liberação dos transmissores dos terminais nociceptores, os quais promovem alterações qualitativas e quantitativas em receptores sinápticos, aumentando intensamente a transmissão da dor e, um receptor de grande importância nesse processo é o receptor NMDA (N-metil-D-ácido-aspartico), que é ativado pelo glutamato (WOOLF, 2004).

Na fase tardia da sensibilização central, alterações moleculares internas da célula dão continuidade ao processo. Modificações na regulação dos genes nos neurônios centrais permitem a indução de novas proteínas. A ciclooxygenase-2 (COX-2), por exemplo, é sintetizada em neurônios em várias regiões do sistema nervoso central, algumas horas após o aparecimento da lesão tecidual periférica pela presença de interleucina-1 β no líquido cefalorraquidiano (WOOLF, 2004).

A prostaglandina E2 produzida pela COX-2 facilita a transmissão sináptica e aumenta a excitabilidade do neurônio, contribuindo para a fase tardia da sensibilização central. A indução de COX-2 no sistema nervoso central tem importância no aparecimento de sintomas: dores, perda de apetite, alterações de humor e do sono, que estão associadas às doenças inflamatórias (WOOLF, 2004).

Quadro 1 – Mecanismos causais e medidas correspondentes de controle da dor crônica

DOR CRÔNICA	MECANISMOS / PROCESSO INTERMEDIÁRIO DE LESÃO	MEDIDAS DE CONTROLE
DE ORIGEM PERIFÉRICA		
Inflamatória	Estimulação da produção de prostaglandina, histamina, bradicinina, citocinas – Interleucina e TNF, 5 – HT, NO.	AINE. Indometacina. Antagonista de IL – 1. Antagonistas 5 HT. Inibidor da sintase de NO.
Neuropática	Ativação dos canais de sódio. Hiperexcitabilidade medular.	Antidepressivos. Anestésicos locais.
DE ORIGEM CENTRAL		
Inflamatória	Aumento da excitabilidade por – ativação de receptores NMDA transmissão mediada por ácido glutâmico.	Antagonistas de receptores opióides. Antagonistas de receptores.
Neuropática	Perda de interneurônios inibitórios. Excessiva liberação de ácido glutâmico. Hipersensibilização de receptores GABA.	Antagonistas NMDA receptores. Drogas simpatolíticas. Antidepressivos. Anticonvulsivantes, opióides.

*Adaptado de Wannmacher e Ferreira (1995).

As drogas antiinflamatórias não-esteróides (AINEs) constituem a base da terapia antiinflamatória desde a descoberta do ácido acetil-salicílico por Felix Hoffman há cerca de 100 anos. O sucesso desta substância incitou uma procura por drogas semelhantes, porque os efeitos adversos gastrointestinais já ficaram evidentes antes de 0937. Vários AINEs “padrão”, tais como a indometacina foram produzidos em seguida, mas somente em 1971, John Vane sugeriu a inibição na produção de prostaglandinas como um possível mecanismo antiinflamatório e de redução da dor (SILVA, 1973; FERREIRA; VANE, 1974). Sua sugestão de que os AINEs impedem a conversão enzimática do ácido aracdônico nas prostaglandinas, encontradas em altas concentrações nos tecidos inflamados resultou no Prêmio Nobel de Medicina em 1982.

Seus principais efeitos são antiinflamatório, analgésico e antipirético. Em geral estes efeitos estão relacionados à inibição da enzima cicloxigenase, que catalisa a transformação do ácido aracdônico em diversos mediadores lipídeos – prostaglandinas e tromboxanos. Estas substâncias têm importante função homeostática na proteção da mucosa gástrica, fisiologia renal, gestação e agregação plaquetária, além de terem sua produção induzida em condições como inflamação e câncer (KNOWLES, 1998 apud KATZUNG,

2003; GRABOIS, 1999) (Figura 3).

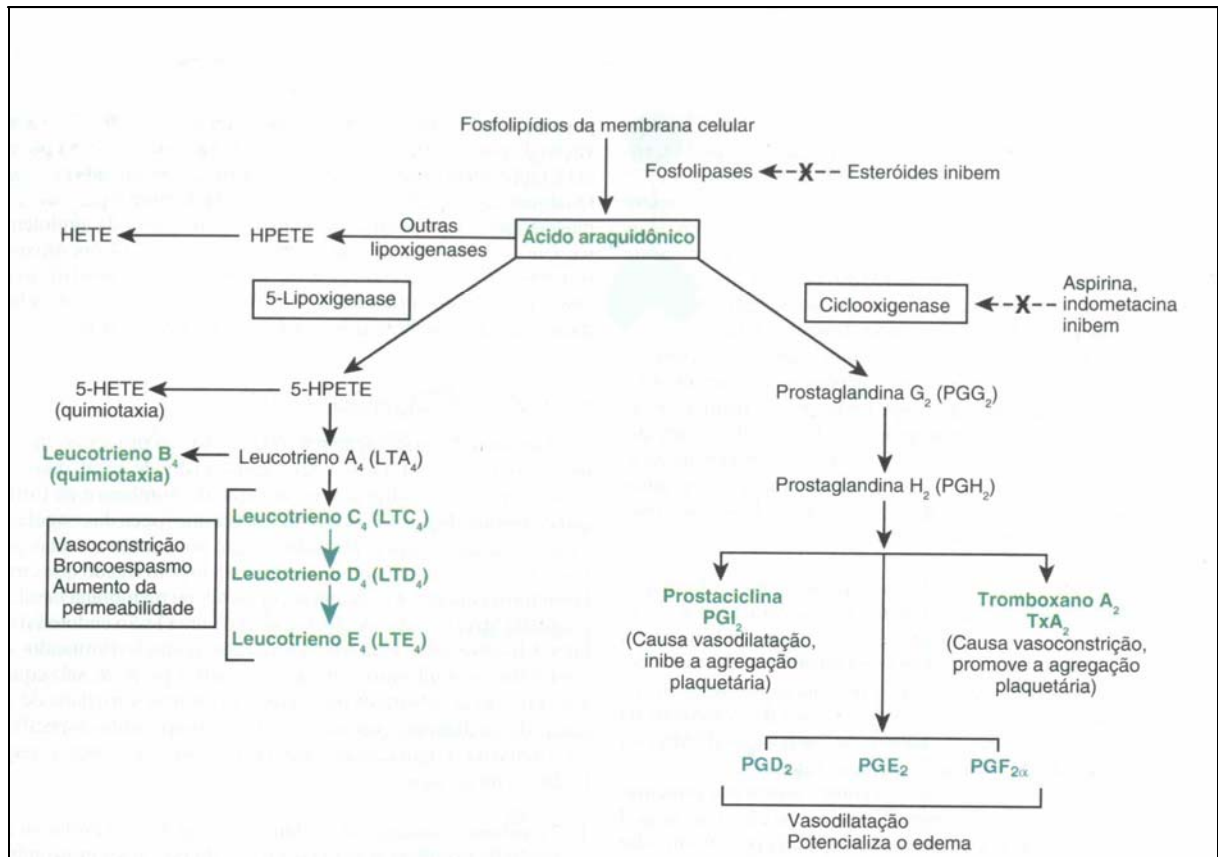


Figura 3 – Quadro representando cadeia produtiva dos metabólitos do Ácido Araquidônico

Os AINEs inibem a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos instáveis intermediários (prostaglandinas e prostaciclina) envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização das vias dolorosas centrais e periféricas catalisadas pela ciclooxigenase (DRAY, 1994; SAMUELSSON, 1983; LARSEN; HENSON, 1983).

Os glicocorticóides têm sido apontados como eficazes em alguns estudos e têm sido largamente utilizados. A potente ação antiinflamatória dos corticóides estabiliza as membranas celulares, reduz a permeabilidade capilar diminuindo, portanto, o extravasamento plasmático. Sua ação primordial estaria na interferência na ação da fosfolipase A2 impedindo a liberação de ácido araquidônico na membrana celular (DRAY, 1994).

1.2.2 Analgésicos e antiinflamatórios de origem vegetal

Na medicina tradicional são comuns afirmações de profissionais de que o uso de chás, emplastros ou das “garrafadas” manipuladas por leigos, tem apenas efeito psicológico ou tecnicamente, placebo. Qual destes profissionais, não teve algum dia um paciente seu que solicitasse a troca de determinado medicamento que não trouxe o efeito esperado, e a substituição por outro com o mesmo princípio ativo, cuja diferença foi a cor da cápsula ou o sabor do veículo e a melhora se processa (RIGUEIRO, 2004).

Esqueceu-se talvez que a partir de inúmeras plantas descritas e utilizadas pelo conhecimento popular, foram descobertos diversos medicamentos de síntese, utilizados até hoje pela medicina. Antibióticos vários, antipsicóticos como a reserpina extraída da *Rawolfia serpentina*, drogas anti-câncer como a vincristina (*Vinca sp*), antiespasmódicos como a atropina extraída da beladona (*Atropa belladonna*) o poder analgésico e antiespasmódico e sedativo da papaverina isolada da papoula (*Papaver somniferum*) ou a analgesia até hoje utilizada do princípio ativo do salgueiro (*Salix alba*) transformado em ácido salicílico (RIGUEIRO, 2004; BOTSARIS; MACHADO, 1999).

No aprendizado com as farmácias caseiras, a etnofarmacologia teve origens variadas no Brasil, afinal algumas plantas medicinais foram introduzidas no país pelos europeus, como a erva cidreira (*Melissa officinalis*) e a erva doce (*Foeniculum vulgare*) outras foram trazidas pelos escravos africanos como a arruda (*Ruta graveolens*) e o jambolão (*Syziium jambolanum*), com a migração de orientais aprendemos a utilizar o gengibre (*Zingiber officinale*) e outras especiarias do oriente como o cravo (*Eugenia caryophyllata*) e a canela (*Cinnamomum cassia*) (BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Regionalismos nos trouxeram plantas da Amazônia o guaraná (*Paulinia cupana*), a catinga de mulata (*Tanacetum vulgare*) originária do nordeste brasileiro se difundiram juntamente com o linguajar e a cultura de cada região (BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Das diferentes atividades terapêuticas demonstradas pelos vegetais, uma se destaca, a antiinflamatória e analgésica largamente utilizada na medicina popular, com grande número de plantas consagradas na terapia das dores e processos inflamatórios cuja pesquisa e estudos científicos vêm sendo intensificados para confirmar essas atividades (MARTINS et al., 2002).

Como resultado destas pesquisas vieram se unir aos analgésicos e

antiinflamatórios tradicionais, fitoterápicos que já tiveram seus efeitos comprovados cientificamente como a arnica (*Arnica montana*) com atividade analgésica e antiinflamatória, o carvalho (*Quercus sp*) com potente ação antiinflamatória proporcionada pela quercitina encontrada em sua casca, a castanha da índia (*Aesculus hippocastanum*) e sua atividade anti edematogênica, antiexsudativa e venotrópica (BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001).

Laboratórios fitoterápicos surgiram nos últimos vinte anos com trabalhos e pesquisas científicas em São Paulo, Curitiba, Rio de Janeiro, no sudeste, muitas universidades incentivando seus pesquisadores e já se produzem medicamentos fitoterápicos com a ação antiinflamatória e antiespasmódica da garra do diabo (*Harpagophytum procumbens*), atividade antiinflamatória potente na osteoartrite e artrite reumatóide da unha de gato (*Uncaria tomentosa*) ou da atividade antiinflamatória e de potente analgesia para enxaquecas da catinga de mulata (*Tanacetum vulgare* ou *Tanacetum partheinium*) (TESKE; TRENTINI, 2001).

Outras plantas, ainda aguardando maiores pesquisas, mas já consagradas no uso popular para reumatismos como o sabugueiro (*Sambucus nigra*) ou com excelentes resultados em nevralgias e reumatismos como a verbena (*Verbena officinalis*) ou ainda a camomila comum (*Matricaria chamomilla*) ou a camomila romana (*Anthemis nobilis*) com atividade antiespasmódica e antiinflamatória (RIGUEIRO, 2004).

1.3 BOTÂNICA

A grande maioria das espécies vegetais encontra-se classificada no grupo denominado Angiospermas, com cerca de 235.000 espécies, que variam desde o tamanho de 1 milímetro de comprimento – família Lemnaceae, até 100 metros de altura por 20 metros de diâmetro no *Eucalyptus jacksonii* (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

As angiospermas têm dominado o planeta há aproximadamente 100 milhões de anos, tendo sido encontrados fósseis de pólen com três aberturas, característica esta das dicotiledôneas, com cerca de 120 milhões de anos; na Austrália em 1990, foram encontrados fósseis de flores semelhantes às das atuais plantas da família das Piperaceae, também com aproximadamente 120 milhões de anos (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

As primeiras flores eram polinizadas passivamente, pelo vento, para isso, os

óvulos que se encontravam nas folhas ou no interior de cones, exudavam gotas de seiva pegajosa por suas micrópilas, que serviam para aderir o pólen e levá-lo à micrópila. Alguns insetos passaram a se alimentar deste exudato e assim, ao retornarem à fonte de alimento transferiam o pólen de uma planta à outra (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Estes mecanismos, mais eficientes que a transmissão eólica, permitiu polinização mais adequada, com menor quantidade de pólen, e, quanto mais atrativas as plantas eram aos insetos, mais freqüentemente eram visitadas e mais sementes produziam. Plantas que tivessem flores que oferecessem fontes especiais de alimento para seus polinizadores teriam vantagem seletiva; adicionalmente às partes florais comestíveis, pólen e líquido viscoso em volta do óvulo, as flores desenvolveram nectários especiais, fonte de energia para insetos e outros animais (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Essa adaptação ocorrida entre as flores e polinizadores, faz surgir no início do período terciário (40 a 60 milhões de anos atrás) grupos especializados de visitantes e as flores se adaptando à polinização por besouros, borboletas, mariposas, vespas e moscas, aves e morcegos se diferenciando de um para outro polinizador, quanto à cor, aroma atrativo, viscosidade do néctar, horário da abertura floral, localização das flores no corpo vegetal (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Os pigmentos responsáveis pelas cores das flores são comuns a outras plantas vasculares; todas as cores são produzidas por um pequeno número de pigmentos: flores vermelhas, laranja ou amarelas apresentam carotenóides semelhantes aos encontrados nas folhas. Os pigmentos mais importantes são os flavonóides, compostos com dois anéis de seis carbonos, ligados por uma unidade de três carbonos, que provavelmente ocorrem em todas as angiospermas e eventualmente encontrados em outros grupos (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Nas folhas, os flavonóides barram a radiação ultravioleta que danifica os ácidos nucléicos e proteínas, admitindo seletivamente freqüências de luz azul, verde e vermelha, importantes na fotossíntese. Pertencentes à classe dos flavonóides, as antocianinas são determinantes na cor das flores, principalmente vermelhas e azuis, são hidrossolúveis e encontradas nos vacúolos, ao contrário dos carotenóides que são lipossolúveis e encontrados em plastídeos. A cor do pigmento antocianínico é resultante da acidez encontrada no vacúolo, é vermelha em meio ácido, violeta em meio neutro e azul em meio básico. Em algumas plantas nota-se a mudança na cor das flores após a polinização, em geral pela grande produção de antocianinas, tornando-se assim menos atrativas para os insetos (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Os flavonóis, outro grupo de flavonóides, são comumente encontrados nas folhas e flores; alguns destes compostos são incolores, mas participam da composição dos matizes brancos ou marfim de certas flores. Para todas as plantas com flores, diferentes misturas de flavonóides e carotenóides, bem como mudanças de pH celular, diferentes propriedades estruturais reflexivas, produzem suas cores características. As cores fortes das folhas no outono aparecem quando grandes quantidades de flavonóis incolores se convertem em antocianinas pela destruição da clorofila (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Os metabólitos secundários são também importantes na evolução das angiospermas. Estes produtos, a princípio considerados resíduos metabólicos incluem uma gama de compostos químicos, como alcalóides, quinonas, óleos essenciais (incluindo terpenóides) glicosídeos (incluindo substâncias cianogênicas e saponinas), flavonóides e ráfides (cristais de oxalato de cálcio). A presença de alguns destes compostos chegam a caracterizar famílias inteiras ou grupos de famílias das angiospermas (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Na natureza essas substâncias parecem ter papel importante, ora reduzindo a palatabilidade das plantas, ora fazendo com que os predadores evitem estas plantas. Quando uma família ou grupo de famílias de plantas apresenta os mesmos grupos de metabólitos secundários, apenas algumas famílias de insetos melhor adaptados a esses metabólitos estão aptas a se alimentar destas plantas. Insetos herbívoros que possuem dieta alimentar restrita a grupo de plantas com certos metabólitos secundários, também se aproveitam destes metabólitos em seu relacionamento com predadores. Em geral apresentam as cores vivas, como um sinal aos seus predadores de que estão carregados de substâncias nocivas, sendo impalatáveis (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Alguns sistemas ainda mais complexos são conhecidos, como por exemplo, quando as folhas de tomate ou batata são feridas por certo tipo de besouro, as concentrações de inibidores de proteinases na folha crescem rapidamente, interferindo com as enzimas digestivas do besouro. Outras plantas produzem moléculas semelhantes aos hormônios de insetos ou outros predadores, deste modo interferindo no crescimento e desenvolvimento normais destes animais. Os taninos, em geral, são defesas estáticas, sempre presentes nas mesmas partes das plantas onde comumente ocorrem. Em alguns casos, no entanto, podem ser convocados pela planta quando ela é atacada, por exemplo, quando a mariposa *Lymantria* ataca e desfolha as árvores do carvalho (*Quercus spp*) as plantas produzem novas folhas muito mais ricas em tanino que as anteriores, e com mais substâncias fenólicas que o normal. As folhas novas, produzidas em tais condições, são mais duras e contem menos água que as

antigas, alterações suficientes para que as larvas, comendo as novas folhas apresentem crescimento reduzido e a eclosão posterior de mariposas é diminuída de intensidade (RAVEN; EVERT; EICHHORN, 2001).

Devido às múltiplas adaptações que se fizeram necessárias ao longo dos tempos, as plantas desenvolveram diversas substâncias químicas que guardam entre si características que nos permitem agrupá-las de acordo com sua estrutura química molecular ou suas propriedades biológicas (BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Alcalóides são bases orgânicas nitrogenadas, com estrutura molecular bastante diversificada, tornando sua classificação complexa. São assim denominados por apresentarem quando em solução, pH alcalino. De todos os princípios ativos encontrados nos vegetais, são estes os que possuem maior atividade biológica; sendo ainda os responsáveis pelo sabor amargo conferido à planta. São comuns nas famílias Apocynaceae, Leguminosae, Papaveraceae, Solanaceae e Rubiaceae, mas são encontrados em qualquer família. São mais freqüentes em partes da planta em formação ou em crescimento tais como brotos, sementes e folhas jovens, também ocorrendo em tecidos superficiais como casca de raízes. É possível que tenham a função de proteção e de regulação do crescimento do vegetal (BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001) (Figura 4).

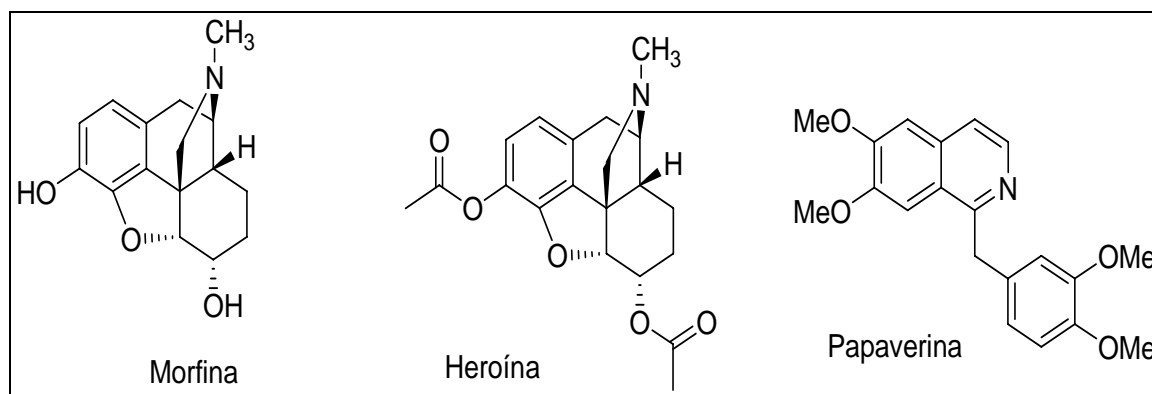


Figura 4 – Representação da estrutura química de alguns alcalóides com importante atividade analgésica central e antiespasmódica

Os alcalóides podem ser classificados de acordo com seu núcleo heterocíclico, ou seja, a estrutura cíclica que se acha ligada ao grupamento amina, o que explica a multiplicidade de grupos observados, em função do elevado pleomorfismo destes núcleos. Deste modo, possuem também atividade farmacológica variável, dependendo do seu subgrupo e das características específicas de sua fórmula estrutural. São bem absorvidos por via oral, sendo geralmente metabolizados no fígado. Ao lado de sua ação biológica potente, também

são potencialmente tóxicos, muitos inclusive, possuem doses terapêuticas bem próximas às tóxicas, devendo ser usados com extremo cuidado em uso terapêutico (BOTSARIS; MACHADO, 1999; ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983; TESKE; TRENTINI, 2001).

Glicosídeos são complexos por um açúcar ligado a um radical ou substância não glicídica, denominada genina ou aglicona. Esta fração não glicídica é a parte da molécula responsável pelos seus efeitos farmacológicos. Os glicosídeos são classificados conforme as características fitoquímicas da aglicona em alcoólico (ex. salicina), cianogênicos (ex. amigdalina), esteroidais (ex. digitalina), e antraquinônicos (ex. aloina) (BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001).

Óleos essenciais ou voláteis são geralmente compostos simples, com estruturas cíclicas, chamadas terpenos e seus derivados podem ser um álcool, um aldeído ou uma cetona. De acordo com o número de átomos de carbono de sua fórmula estrutural, são divididos em monoterpenos (10 carbonos), sesquiterpenos (15 carbonos) e diterpenos (20 carbonos). Ocorrem em todo o reino vegetal e são encontrados em geral sob a forma de misturas complexas com muitos constituintes, podendo alcançar 100 substâncias diferentes. Dão sabor picante e aromático às plantas (SIMÕES, 2003; BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001) (Figura 5).

Embora ocorram em todas as famílias vegetais, algumas são particularmente ricas em óleos essenciais como as Labiatae, Rosaceae, Rubiaceae, Lauraceae, Umbiliferae e Compositae. Suas funções no vegetal são complexas, incluindo a polinização, a atração de polinizadores, proteção contra predadores e microorganismos, e segundo alguns autores, participam ainda dos processos celulares (BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001).

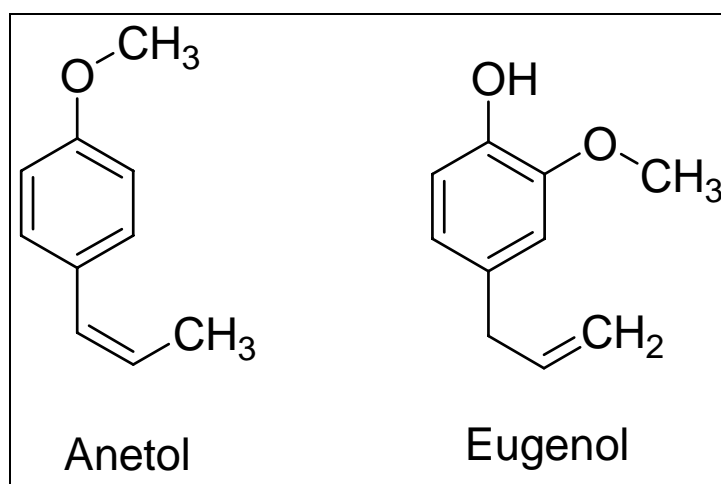


Figura 5 – Representação da estrutura química de óleos essenciais

Possuem ações farmacológicas clássicas tais como ação anestésica (mono e sesquiterpenos), analgésica (sesquiterpenos), anti-helmíntica (mono e sesquiterpenos), anti-histamínica (mono e sesquiterpenos), antiinflamatória (mono e sesquiterpenos), expectorante (monoterpenos) e sedativa (mono e sesquiterpenos) e antibacteriana. Alguns óleos essenciais têm ação farmacológica bastante específica como o eugenol, inibidor da mono amino oxidase (MAO), do anetol que é leucoestimulante, o citrol que é sedativo e ansiolítico e o camazuleno que é antiinflamatório. São bem absorvidos pela via oral, tendo também absorção transdérmica. Podem ser metabolizados no fígado, conjugados com o ácido glicurônico e excretados pela urina. Administrados em doses excessivas, podem causar irritação da mucosa do trato digestório e alterações neurológicas (SIMÕES, 2003; BOTSARIS; MACHADO, 1999; DORMAN, 2000).

As *saponinas*, à semelhança dos glicosídeos, pertencem ao grupo dos heterosídeos, possuindo também uma molécula de açúcar ligada a uma fração aglicona, porém se caracterizam por terem suas gliconas ligadas a açúcares que não a glicose. São assim denominados por possuírem a propriedade físico-química de saponificar substâncias lipossolúveis. Determinam sabor variado e quando agitadas em solução, provocam aparecimento de espuma, pois diminuem a tensão superficial da água (BOTSARIS; MACHADO, 1999; BALBACH, 1980).

Dependendo da fração aglicona, podem ser classificadas como esteroidais, quando a fração é um esteroide ou triterpênicas quando a fração aglicona é um triterpeno (hidrocarboneto cíclico com 30 carbonos). Em geral as primeiras ocorrem em vegetais da ordem das Monocotiledôneas, enquanto as triterpênicas são de ocorrência na ordem das Dicotiledôneas. Nestes vegetais, parecem ter função de germinação e indução da floração. Entre suas ações farmacológicas mais comuns podem ser citadas, atividade monolítica, expectorante, diurética, anti-séptica, anti-bacteriana e antiinflamatória embora algumas apresentem atividades bem específicas, como a *escina* (*Aescullus hippocastanum*) que possui ação venotrópica. Por saponificarem lipídeos, podem ter ação hemolítica e necrotizante em doses elevadas ou se utilizadas por via parenteral; tem boa absorção oral embora sua farmacologia ainda não esteja perfeitamente determinada (SIMÕES, 2003; BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Flavonóides são também heterocídeos, porém nestas substâncias a aglicona corresponde a um pigmento, sendo o mais comum o amarelo-flavus, de onde se origina o nome deste grupo. Podem ser distinguidos dois grupos. As flavanonas são flavonóides onde a fração aglicona é uma flavona, é um pigmento amarelado e ocorre predominante nas famílias

das Compositae, Rutaceae, Pinaceae, Graminaceae, Polypodiaceae, Leguminosae e Scrophulariaceae. Se a fração aglicona for uma antocianina, têm-se os flavonóides antociânicos, pigmento azul. Tais pigmentos atuam na diferenciação celular, no desenvolvimento dos cotilédones e folhas, ou ainda pigmentam folhas, flores e frutos (BOTSARIS; MACHADO, 1999; TESKE; TRENTINI, 2001). (Figura 6)

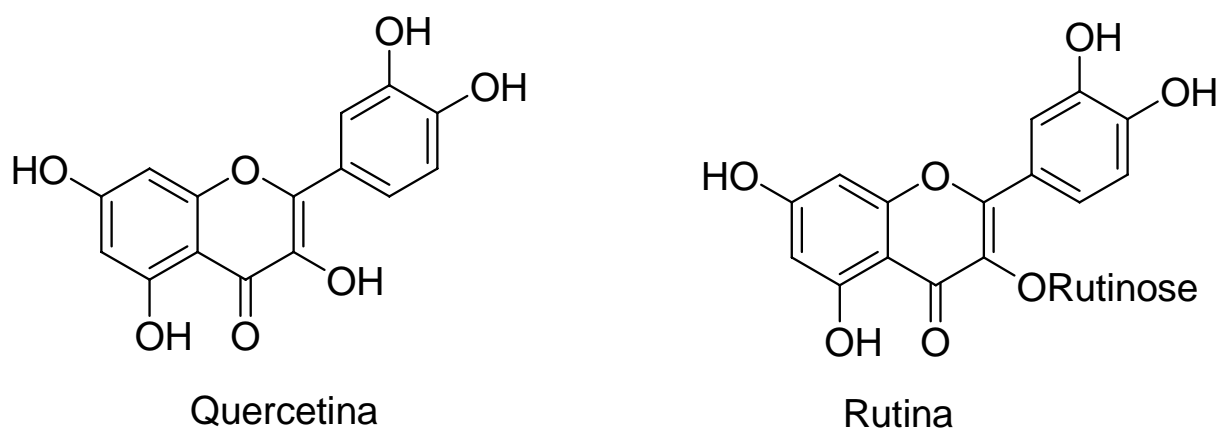


Figura 6 – Representação da estrutura química de flavonóides com atividade analgésica e antiinflamatória

As ações farmacológicas mais comuns dos flavonóides são a antiinflamatória, estabilizadora do endotélio vascular, a antiespasmódica e ações cardiocirculatórias. Dentre os flavonóides mais conhecidos, podemos citar a rutina (*Ruta graveolens*) e a hesperidina (comum no gênero *Citrus*) ambas com excelente atividade protetora do endotélio vascular e antiinflamatória. Os flavonóides em geral melhor absorvidos pelo trato digestório e com menor toxicidade são do grupo das flavanonas (BOTSARIS; MACHADO, 1999; SIMÕES, 2003).

Antraquinonas são substâncias policíclicas, com mais de 20 carbonos, inodoras e com aspecto amarelado ou castanho. Existem nas famílias Polygonaceae, Rhamnaceae, Liliaceae e Leguminosae. Possuem ação laxativa, cicatrizante, anti-séptica e antiinflamatória local. As antraquinonas não são bem absorvidas no trato digestório, razão pela qual são utilizadas para atuação no intestino ou empregadas cutaneamente. Um exemplo é a basosa (*Aloe vera*) que além da aloína, contem aloe-emodina, antraquinona com atividade laxativa e cicatrizante. Por terem efeito carcinogênico não é recomendado seu uso prolongado. (VASCONCELOS, 2002; BOTSARIS; MACHADO, 1999).

Fitocomplexos, definido como um grupo de substâncias de origem vegetal quimicamente relacionada, cuja atividade farmacológica é necessariamente diferente em intensidade ou em qualidade, das ações farmacológicas dos princípios ativos isolados (BOTSARIS; MACHADO, 1999; VASCONCELOS, 2002).

Estudos realizados com ginseng (*Panax ginseng*) realizados na Suíça e Alemanha demonstraram que os efeitos sobre a hipófise humana, efeito imunomodulador, o aumento da força de contração miocárdica, e o aumento da capacidade de esforço físico sem aumentar o consumo de oxigênio, eram reduzidos quando se utilizou uma fração ativa, saponinas que foram denominadas *panaxosídeos*; ou seja, o oposto do esperado (BOTSARIS; MACHADO, 1999; VASCONCELOS, 2002).

Vários outros fitocomplexos foram descritos e estudados posteriormente, como ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), hipérico (*Hypericum perforatum*) e a equinácea (*Echinacea purpúrea*), todos fitocomplexos com ação biológica remarcável; e, apesar das dificuldades encontradas para o estudo da farmacologia destes e de outros fitocomplexos, diversos estudos toxicológicos realizados não demonstraram aumento da toxicidade dos fitocomplexos em relação ao princípio ativo isolado (BOTSARIS; MACHADO, 1999; VASCONCELOS, 2002).

1.3.1 *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex DC) Standl – Ipê roxo

Sob o nome genérico de ipê, são conhecidas várias árvores de espécies distintas da família *Bignoniaceae*. O nome ipê é originário do tupi “*T pé*”, cujo significado é “árvore cascuda”, por possuir casca áspera, rugosa e fibrosa. Estas árvores têm também como característica, em certa época do ano, cobrir-se de flores, no momento em que todas as folhas desaparecem, o que dá a impressão de um verdadeiro buquê colorido no meio do verde da mata. A cor das flores varia de acordo com a espécie, no caso da espécie em estudo são violáceas, e nas demais variedades podem ser brancas, amarelas ou róseo-albas. Devido a esta ocorrência de rara beleza, estas árvores têm sido bastante utilizadas como ornamento nas ruas e praças (LORENZI; SOUZA, 1995) (Figura 7).



Figura 7 – Ipê roxo, *Tabebuia impetiginosa* no início da floração. Observe-se ainda a presença de folhas e floração bem distribuída na copa
Fonte: Acervo do autor

Além deste emprego decorativo, têm sido encontradas ao longo dos anos, várias outras utilidades para estas árvores frondosas, motivo pelo qual, as tem colocado em risco de extinção. A sua madeira é de modo geral, de boa qualidade, e tem sido muito extraída; fato agravado pela divulgação dos efeitos terapêuticos para o câncer nas décadas 60 e 70 do último século, quando inadvertidamente muitas árvores foram dizimadas no afã da coleta das cascas para o comércio nos mercados e calçadas de todo país (LORENZI; SOUZA, 1995).

Árvores silvestres sul americanas, amplamente difundidas no Brasil, principalmente nos solos férteis da mata Atlântica; são árvores altas, podendo atingir 30 a 40 metros de altura na mata Atlântica, apresentando casca áspera, rugosa, fibrosa, de coloração pardacenta; suas folhas são divididas em folíolos digitiformes, de cerca de 20 centímetros de diâmetro, variando de cinco a sete folhas por folíolo, as flores com cálice piloso, corola tinta de violeta; frutos secos, de cápsula alongada, sementes achatadas de dispersão eólica (LORENZI; SOUZA, 1995) (Figura 8).



Figura 8 – Partes de Ipê roxo – *Tabebuia impetiginosa*: (a) árvore adulta; (b) flores e folhas; (c) frutos secos; (d) sementes; (e) casca; (f) apresentação visual da madeira extraída da planta.

Fonte: LORENZI; SOUZA, 1995.

Os índios brasileiros a utilizavam para a preparação de bодоques e arcos, devido à sua resistência e durabilidade, o que originou a denominação pela qual é conhecida entre os indígenas: pau d'arco, em tupi: *rorot* (LORENZI; SOUZA, 1995; GRAÇA; AIRES, 1994).

Na medicina caseira foi utilizada, inicialmente pela tribo dos *Callawaya*, descendentes dos Incas, para curar muitas doenças, no que foram seguidos por outras tribos, originando o uso de decocções e infusões das cascas secas para tratamento local de impetigo e eczemas, em uso oral para tratamento de inflamações, dores de dente, dores articulares, como antimicrobiano, antitumoral e no herpes (ALMEIDA, 1993; LÜBECK, 1995).

Os índios recorrem a várias espécies de *Tabebuia* para tratar doenças como malária, anemia, colites, problemas respiratórios, gripes, tosse, infecções por fungos, artrite e reumatismo, mordedura de cobra, circulação, sífilis, etc. As cascas são utilizadas em banhos contra impigens, coceiras, sarnas, no catarro da uretra e na leucorréia através de lavagens

higiênicas, tem sido usada também contra o diabetes, úlceras gástricas e insônia (VIEIRA, 1991; LÜBECK, 1995).

“Tudo começou com um sonho”, conta o professor Accorsi, “quando no Rio de Janeiro uma jovem portadora de câncer sonhou que o ipê-roxo curava a doença. Teria tomado o chá da casca e sarado”. Este e outros relatos surgiram na região compreendida entre Campinas, Americana e Piracicaba. Uma entrevista concedida por Walter Radames Accorsi, professor de Botânica da Escola Superior de Agricultura, Luiz de Queiroz da Universidade de São Paulo (Esalq/USP), de Piracicaba-SP à revista *O Cruzeiro*, em 1967, acaba por provocar uma febre popular em busca da casca do Ipê-Roxo (SIBINELLI, 2005).

O resultado desta “febre” é que não sobrou árvore com casca, do Centro-Oeste até o Sul do Brasil. A procura era tão grande que alguns fazendeiros e segundo Sabinelli, até a prefeitura de Curitiba, cedendo a esta pressão popular cortaram as árvores, distribuíram os pedaços e fizeram o replantio. Caminhões carregados de cascas ou pedaços das árvores cruzavam as estradas em direção às capitais (SIBINELLI, 2005).

O professor Accorsi pesquisou as propriedades medicinais do ipê e verificou sua eficácia. Querendo ajudar um amigo da cidade de Itu, cuja esposa padecia com um câncer e fora submetida a cinco cirurgias, levou até o hospital onde se encontrava internada, porção da planta que foi ingerida na forma de infusão pela paciente, que após a ingestão do chá dormiu a noite inteira. À sua revelia o amigo divulgou a cura em jornal da capital que motivou a entrevista à revista *O Cruzeiro*, relembra o professor Accorsi (SIBINELLI, 2005). A partir de então outros cientistas reproduziram e aceleraram pesquisas acerca dos efeitos terapêuticos dos ipês.

Na cultura indígena seus efeitos já eram conhecidos e seu uso consagrado para diversas patologias. Para os Incas era “planta mestra”, servindo ao tratamento quer pelo uso tópico quer em uso oral para inflamações e dores (LÜBECK, 1995).

Na segunda metade do século 19, o médico e botânico, Von Martius relata em seu livro o uso do ipê contra a sarna, inflamações artríticas, leucorreia, catarro na uretra e blenorragia ocular. Coube a Von Martius, a correção da classificação da espécie em estudo e sua denominação científica atual (MARTIUS, 1939).

Entre as várias espécies, o ipê roxo tornou-se bastante conhecido por suas atividades antitumorais (SANTANA et al., 1968, 1973; SHARAPIN et al., 1978), relacionadas com um dos seus principais princípios ativos até agora isolados: o lapachol (Figura 9).

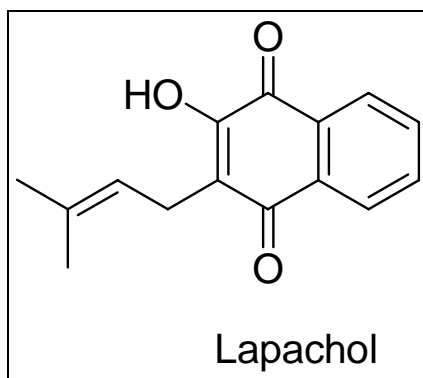


Figura 9 – Representação química do lapachol

O *lapachol*, (2-hidroxi-3-(3-metil.butenil)-1-4-naftoquinona) é uma naftoquinona encontrada na casca e no lenho da *Tabebuia sp* e *Tecoma sp* (BARROS; MATOS, 1970; SOUZA et al., 1991; MORRISON et al., 1970; MENDONÇA et al., 1995; OLIVEIRA et al., 2002; FUJIMOTO et al., 1991; SILVA et al., 2002; BURNETT; THOMSON, 1967); na casca ocorre em quantidades inferiores às encontradas no lenho (STEINERT et al., 1995; KOYAMA et al., 2000b; MOREIRA et al., 1967; NAKANO et al., 1993; WARASHINA et al., 2004, 2005) e até o momento, nenhuma referência foi encontrada sobre a identificação deste princípio ativo em outras partes da planta; raiz, folhas e flores.

Possui atividade antiinflamatória e analgésica (OGA; SEKINO, 1969; RUPPELT et al., 1991; GRAZZIOTIN et al., 1990; GOEL et al., 1990; ANTONIOLLI et al., 2001), atividade antimicrobiana (LIMA et al., 1966; 1971; GONZALES, 1992; NAGATA et al., 1998; BINUTU; LAJUBUTU, 1994; MACHADO et al., 2003), atividade antimalárica (CARVALHO et al., 1988; OLIVEIRA, 1996), atividade esquistossomicida (PINTO et al., 1977; LIMA et al., 2002; GILBERT et al., 1970), atividade antiviral (LAGROTA et al., 1983; TAN et al., 1991; SIMÕES et al., 1999; PINTO; PINTO, 1987) atividade tripanocida (LOPES et al., 1978; CHIARI et al., 1991; PINTO et al., 2000; SANTOS; FERRAZ; ABREU, 2001; BRANDÃO et al., 1993) e atividade antifúngica (GERSHON; SHANKS; SHANKS, 1975; GUIROUD et al., 1994; PORTILO, 2001).

Estudos realizados com derivados do *lapachol* demonstraram elevada atividade antineoplásica (DRISCOLL et al., 1974; LINARDI et al., 1975; SHARAPIN, 1978; UEDA et al., 1994; DOLAN et al., 1998; BAILLY, 2000; PLANCHON et al., 2001; SANTANA, 1968; SANTANA et al., 1981; IKEGAWA et al., 1988; PARDEE et al., 2002).

O extrato diclorometano de *T. chrisantha*, apresentou atividade antifúngica principalmente dermatófitos, inibindo o desenvolvimento dos micélios e conídias dos fungos filamentosos, efeitos atribuídos ao lapachol e beta-lapachona presentes no extrato da planta

(ALI; HOUGHTON; HOO, 1998) (Figura 10).

O extrato das cascas de *T. impetiginosa* foi o mais ativo dentre as 132 plantas testadas contra cepas penicilinoresistentes de *S aureus*, *E coli*, e *Aspergillus niger* (ANESINI; PEREZ, 1993), em ensaio fitoterápico realizado na Argentina.

Portilo et al. (2001) demonstra a elevada atividade antifúngica do extrato aquoso e do extrato metanólico de *T. avellaneda* quando foram testadas 11 variedades de fungos.

Da fração diclorometânica do extrato metanólico das cascas de *T. impetiginosa*, Koyama et al. (2000a) isolaram dois ciclopentenos dialdeídos que demonstraram potente atividade antiinflamatória.

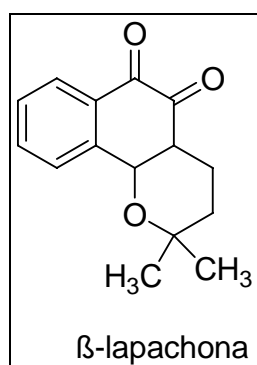


Figura 10 – Representação química da β-lapachona

O uso de lapachol purificado apresentou boa atividade antineoplásica com baixa toxicidade (TESKE; TRENTINI, 1997), podendo ser utilizado isoladamente ou associado a outros antineoplásicos. Utilizado na forma de cápsulas orais no tratamento de adenocarcinoma e carcinoma escamoso (TESKE; TRENTINI, 1997).

No Brasil, grande parte dos estudos com o gênero *Tabebuia* tem sido realizada nos estados do nordeste brasileiro, talvez pela necessidade de produtos mais acessíveis à população, de mais baixa renda do país. Os trabalhos estão concentrados no projeto *Farmácias Vivas* (MATOS, 1994), onde se destaca a participação do farmacêutico Francisco José de Abreu Matos, doutor em farmacognosia, idealizador do projeto, bem como na atividade de pesquisa e divulgação de fitoterápicos exercida pela *Associação Brasileira de Medicina Complementar* e pelo *Centro Nordestino de Medicina Popular*.

Nota-se ainda, pelo número acentuado de trabalhos e referências encontrados nas publicações especializadas e pesquisas na internet, que dentre as plantas hoje estudadas o

ipê é, sem dúvida, uma das plantas brasileiras mais pesquisadas no Japão, já tendo dado origem a uma série de patentes para os cientistas daquele país.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivos:

1. Obter os extratos hidroalcoólicos brutos das partes aéreas – casca, folha e flor – de *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex DC) Standl.
2. Avaliar atividades analgésica e antiinflamatória destes extratos hidroalcoólicos brutos isoladamente, utilizando os métodos algesimétricos placa quente e contorção abdominal e edema de pata, respectivamente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 EQUIPAMENTOS, DROGAS E PREPARAÇÕES

Para a realização dos ensaios biológicos, foram utilizados os extratos hidroalcoólicos obtidos e as seguintes soluções:

- Indometacina (INDOCID - PRODOME) 5 mg/kg
- Carragenina (SIGMA Co) 1% em solução salina (NaCl 0,9% Glicolabor) (100 µg/mL)
- Ácido acético 0,6% em água destilada
- Solução salina (NaCl 0,9% Glicolabor)+ Tween 5%
- Meperidina (DOLANTINA) análoga da morfina, cedida pela Prefeitura Municipal de Franca através da chefia técnica do Pronto Socorro Municipal de Franca-SP.
- Extratos vegetais em solução salina (NaCl 0,9% Glicolabor) + Tween 5% nas concentrações de 100 mg/kg, 300 mg/kg e 500 mg/kg para casca, flor e folha de ipê-roxo.
- Evaporador rotativo Marconi MA 120
- Estufa com circulação de ar Marconi MA 035
- Moinho fé facas Marconi MA 680
- Pletismômetro UGO BASILE
- Placa quente UGO BASILE

3.2 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

São conhecidas três espécies de ipê-roxo no Brasil, e encontradas principalmente no que restou da Mata Atlântica original, do sul até o nordeste brasileiro, fazem parte da família *Bignoniaceae*, do gênero *Tabebuia* e espécies *avellanadae*, *heptaphylla* e *impetiginosa*.

Na região de Franca-SP, dentre os espécimes floridos no momento da coleta,

localizados nas zonas urbana e rural, nenhum espécime da espécie *avellanadae* foi identificado, sendo mais numerosa a espécie *impetiginosa*. No horto municipal recebemos a informação que os espécimes de ipê-roxo que lá existiam haviam morrido e que se tentava a produção de mudas com sementes oriundas das árvores da arborização das ruas e praças do município.

Estas informações vieram corroborar a hipótese que a espécie *impetiginosa* estivesse mais bem adaptada às condições climáticas da região, o que motivou a escolha desta espécie para o estudo.

Os espécimes de *T. impetiginosa* foram identificados utilizando-se o Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil, de Harry Lorenzi e, no período de floração, que ocorreu na cidade de Franca-SP, em junho de 2004 foram realizadas as coletas de fragmentos da casca e inflorescências de seis espécimes, segundo os seguintes critérios: os fragmentos de casca foram em número de dois por exemplar vegetal, com 10 x 30 cm cada com profundidade suficiente para atingir o lenho; as inflorescências com maior número de flores recém abertas e de coloração mais intensa, evitando-se flores imaturas ou em botão, assim como as flores que demonstrassem terem sido polinizadas (flores murchas e de coloração pálida) (Figura 11).

Estes cuidados na coleta da casca tinham como objetivo a preservação do espécime vegetal, pois quanto maior a área descoberta do lenho destas árvores, maior o risco de prejuízo à vida vegetativa da planta, por interferir no transporte de seiva para as partes superiores da planta. Na coleta das flores foram desprezados os botões florais que estivessem fechados e as flores que demonstrassem sinais de que já estivessem polinizadas, pois teriam em si menos óleos essenciais e outros princípios ativos que eram buscados, já que as primeiras estariam imaturas e as demais já teriam cumprido seu papel na atração de polinizadores.



Figura 11 – Flor de Ipê Roxo recém aberta, demonstrada por seu vivo colorido.
Fonte: Acervo do autor

Os materiais coletados foram submetidos à secagem em estufa de ar circulante, à temperatura de 60°C sendo em seguida pulverizados em moinho de facas, resultando em 1,8 kg de casca e 1,1 kg de flores. Por maceração em etanol 70% (7:3 v/v), obtiveram-se os extratos brutos após quatro semanas, tendo sido obtido ao final do processo, 99,2 g de extrato hidroalcoólico bruto de casca e 60,1 g de extrato hidroalcoólico bruto de flor.

Em agosto de 2004, após a dispersão das sementes, os exemplares de *T. impetiginosa* dos quais foram realizadas as coletas anteriores, reiniciaram seu desenvolvimento vegetativo, momento em que foram coletadas as folhas para o experimento, obedecendo criteriosamente a coleta de folhas plenamente desenvolvidas, descartando-se as brotações recentes e as que apresentassem porções secas ou escurecidas. Todas foram separadas do conjunto foliar, desprezando-se os talos e pecíolos, em seguida secas em estufa de ar circulante a 60°C, pulverizadas em moinho de facas, obtendo-se 1,3 kg de folhas e repetiu-se o processo de maceração descrito acima, obtendo-se 30 g de extrato hidroalcoólico bruto. Os extratos obtidos foram mantidos sob refrigeração até a utilização nos ensaios biológicos.

Com parte do material coletado montou-se exsicata a ser depositada no *herbarium* da FCFRP - USP.

3.3 ANIMAIS UTILIZADOS

Utilizaram-se camundongos *Swiss* albinos machos (20-25 g) para o teste de contorção abdominal e ratos *Wistar* machos (160-170 g) para os testes de placa quente e edema de pata, todos provenientes do Biotério Central da USP Ribeirão Preto. Os animais foram mantidos em grupos de seis, em gaiolas à temperatura ambiente ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) com comida *ad libitum*. Vinte e quatro horas antes do início dos experimentos os animais foram transferidos para o laboratório e mantidos somente com água *ad libitum*.

3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA

- a) *Teste de contorção* em camundongos induzido por solução de ácido acético 0,6%. O teste é realizado com base na técnica de Koster et al. (1959). Induziram-se as contrações mediante administração intraperitoneal de solução de ácido acético (60 mg/kg v/v). Tomaram-se as respostas contorsivas e os resultados obtidos equivalentes a média \pm EPM do número de contorções no intervalo de 20 minutos (Figura 12). Foram utilizados neste teste, e administrados mediante gavagem, indometacina 5mg/kg (controle positivo), sol salina 0,9% + tween 5% (controle negativo), e os extratos testados, nas concentrações 100 mg/kg, 300mg/kg e 500mg/kg. Os extratos de folha e flor foram testados também nas concentrações 20mg/kg, 40mg/kg e 60mg/kg.



Figura 12 – Avaliação da atividade analgésica periférica - teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos (com extrato de flor de ipê). Notar o estado do papel utilizado para forrar a bancada, sob os funis.

Fonte: Acervo do autor

b) *Placa quente* – realizou-se este teste utilizando o método de Woolfe e Mac Donald (1944). Nos parâmetros avaliados observou-se o tempo de latência e como resposta nociceptiva o ato de lambe uma das patas posteriores, após a exposição à placa quente. A temperatura da placa foi mantida a $55 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Determinou-se a resposta a cada 30 minutos durante 120 minutos; iniciou-se o ensaio 30 minutos após a administração oral das amostras. Observou-se o tempo de latência e expressaram-se os resultados como índice de analgesia em placa quente (YAKSH et al., 1976). Compararam-se os resultados obtidos com os padrões: positivo (meperidina 4 mg/kg) e negativo (tween 5% em salina 0,9%) (Figura 13). Neste experimento, os extratos hidroalcoólicos foram testados nas concentrações 100mg/kg, 300mg/kg e 500mg/kg.

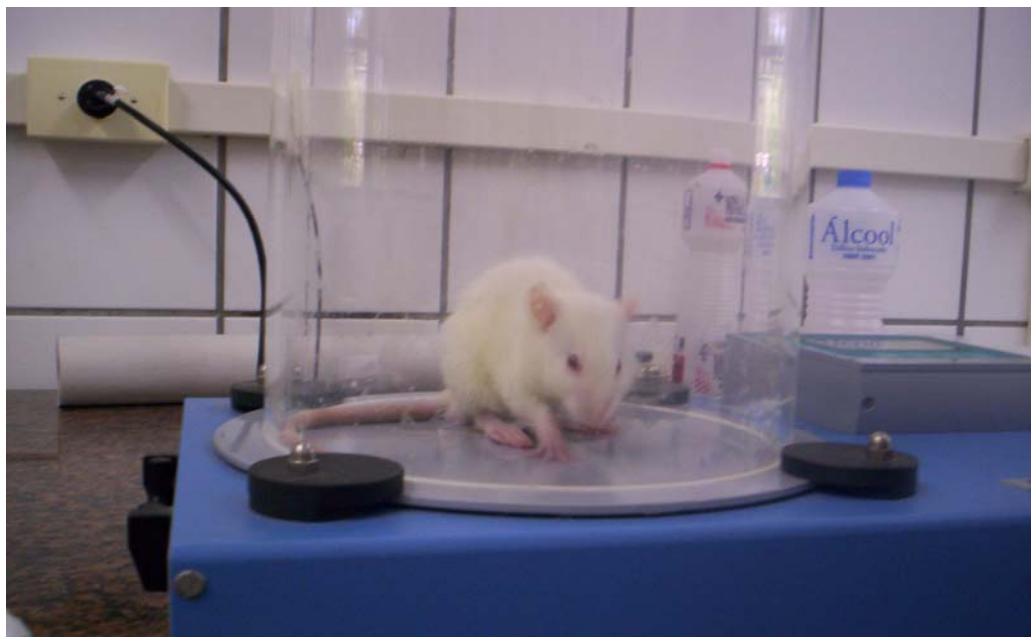


Figura 13 – Teste da placa quente - Avaliação de atividade analgésica central. Modelo experimental utilizando placa quente Ugo Basile, no Laboratório de Pesquisas - Unifran.
Fonte: Acervo do autor

3.5 ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

- Medida do edema de pata em ratos, induzido por carragenina

Como agente flogístico utilizou-se carragenina na dose de 100 $\mu\text{g/pata}$, no volume 0,1 ml, injetada na região plantar de uma das patas posteriores dos ratos, sendo a outra pata utilizada para controle (0,1 ml de salina 0,9%). A técnica da medida do edema descrita por Winter et al. (1962) baseia-se no reenchimento do volume deslocado pela pata do animal (rato) por uma bomba de infusão peristáltica (2,4 ml/min).

Assim imergiu-se a pata do rato até a região tíbio-társica em uma cuba contendo solução de lauril-sulfato de sódio a 0,2% e mantendo-se por 20 segundos. Decorrido esse tempo, tirou-se a pata do animal e registrou-se o tempo de reenchimento da cuba. Uma pata edemaciada desloca volume superior de líquido em relação ao de uma pata normal. O cálculo do deslocamento do líquido produzido pela pata inflamada foi feito subtraindo-se o tempo de reenchimento da cuba pela pata inflamada pelo tempo determinado pela pata controle, esta diferença multiplicada pelo volume deslocado pela bomba em 1 segundo (40 $\mu\text{l/seg.}$), fornece o volume em μl deslocado pela pata edemaciada.

O experimento foi realizado utilizando-se o pletismômetro, que registra a medida de volume da pata do animal, segundo o método descrito por Carvalho et al. (1999). (Figura 14)

Antes de qualquer tratamento, submeteram-se os animais a uma medida das suas patas (direita e esquerda). Trinta minutos após, os grupos tratados receberam por gavagem as respectivas doses dos extratos, nas concentrações 100mg/kg, 300mg/kg e 500mg/kg. Já o grupo controle negativo recebeu apenas os veículos de preparação das soluções (Tween 5% em salina 0,9%) e o controle positivo recebeu solução de indometacina (5 mg/kg). Após mais 30 minutos injetaram-se 0,1 ml da substância algogênica (carragenina, 100 µg/pata) na região plantar da pata direita dos ratos, e 0,1 ml de salina 0,9% na pata esquerda. Iniciaram-se as medidas a partir de 30 minutos, sendo realizadas de hora em hora até a quinta hora do experimento (ROYO, 2003).



Figura 14 – Avaliação da atividade antiedamatogênica Teste Edema de Pata com auxílio do pletismômetro Ugo Basile – Laboratório de Pesquisas - Unifran.

Fonte – Acervo do autor

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados dos ensaios biológicos foram submetidos a análise estatística seguindo os modelos One-way, ANOVA e teste de variância de Dunnett. Para a obtenção dos resultados estatísticos foi utilizado o programa Prism versão 3.02

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PARTE QUÍMICA

4.1.1 Obtenção dos extratos hidroalcoólicos brutos

Com o objetivo de obter o extrato hidroalcoólico bruto, foi utilizado o método denominado maceração a frio. As várias partes do vegetal, previamente secas e pulverizadas foram colocadas em contato com o solvente extrator (etanol/água (7:3 v/v)) por quatro semanas aproximadamente, realizando-se semanalmente a filtração do material, que retornava a maceração após concentração em evaporador rotativo à pressão reduzida e adição complementar de solvente reconstituindo os volumes iniciais.

As cascas depois de pulverizadas foram pesadas (1,8 kg) e submetidas à maceração obtendo-se ao final de quatro filtrações e rotaevaporações, 99,2g de extrato bruto, com rendimento de 5,5%. Das flores após pulverização obteve-se 1,127 kg que ao final do processo resultaram 60,1 g de extrato bruto (5,3%) e das folhas pulverizadas (1,3 kg) obteve-se 30g de extrato bruto, num rendimento de 3% (Figura 15).

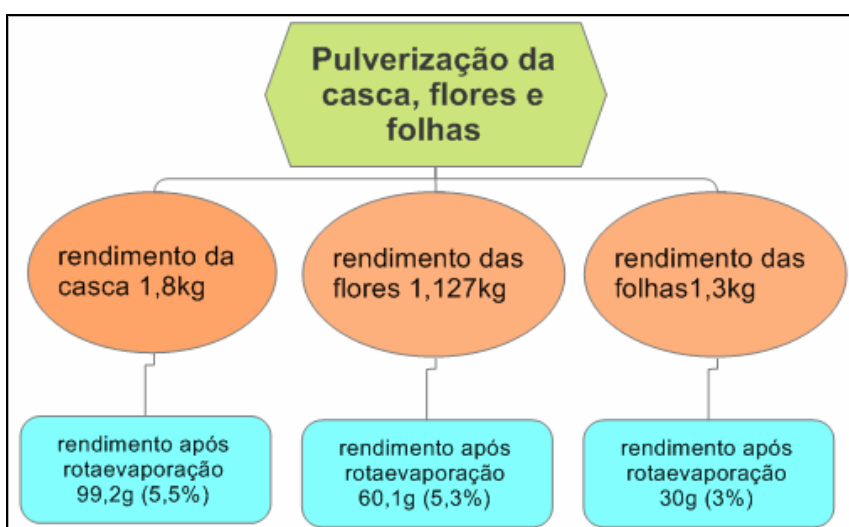


Figura 15 – Esquema representando processo de extração e rendimento dos extratos hidroalcoólicos de casca flor e folha de *T. impetiginosa*

A escolha do solvente utilizado é de grande importância na extração de substâncias e princípios ativos das plantas. Dentre os solventes mais utilizados, optou-se pelo álcool por mais se aproximar da prática popular de terapia com plantas, mediante maceração em vinho, vinagre de maçã, álcool de cereais e aguardente.

4.2 PARTE BIOLÓGICA

4.2.1 Atividade antiinflamatória

Na busca comparativa dos efeitos analgésicos e antiinflamatórios dos extratos etanólicos da casca, folha e flor de *T. impetiginosa*, utilizaram-se experimentos que expressassem da melhor forma possível os mecanismos de ação dos referidos extratos quando comparados com substâncias padrão com mecanismos de ação conhecidos e amplamente comprovados.

No modelo utilizado para comprovação da atividade antiedematogênica foi o teste do edema de pata induzido por carragenina, que envolve a liberação de vários mediadores que induzem reação inflamatória em duas fases distintas: a fase inicial que ocorre de zero até três horas após a injeção do agente flogístico, sendo atribuída à ação da histamina, serotonina (5HT) e bradicinina (VINGER et al., 1987) e a fase tardia que depende da produção de prostaglandinas dos tecidos (DI ROSA et al., 1971; SEDGWICK; WILLOUGHBY, 1985; UENO et al., 2000).

Na análise dos resultados representados no gráfico da Figura 16, observou-se que das três concentrações testadas com flores do ipê roxo, as concentrações 100 mg/kg e 300 mg/kg e 500 mg/kg, apresentaram pouca atividade antiinflamatória, sendo que a concentração 500mg/kg apresentou atividade mais significativa, e no teste de variância de Dunnett apresenta $p > 0,05$. Podemos notar certa relação dose-dependência, sugerindo que concentrações muito superiores aos 500 mg/kg utilizados no experimento talvez apresentassem maior efeito antiinflamatório, com conseqüente risco de maiores efeitos indesejáveis colaterais.

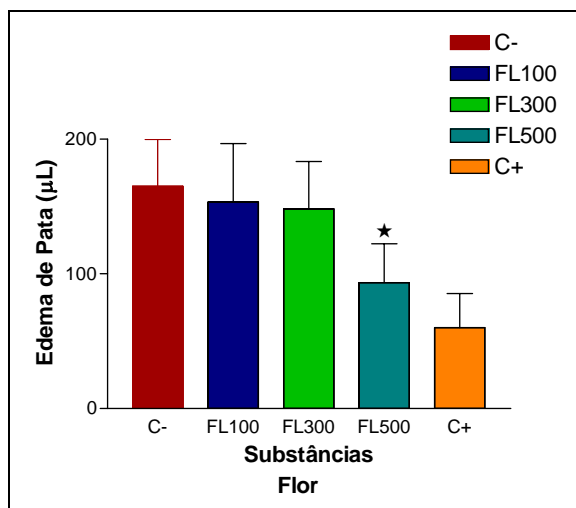


Figura 16 – Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de flor nas dosagens (2) 100mg/kg, (3) 300mg/kg, (4) 500mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5mg/kg) após injeção de carragenina (100µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com * $p > 0,05$.

Os resultados observados com os extratos hidroalcoólicos de casca e folhas de ipê roxo, nas três concentrações utilizadas no experimento apresentaram redução significativa do edema de pata, quando comparadas aos resultados da indometacina utilizada como controle positivo. Na análise do teste de comparação múltipla de Dunnett $p < 0,001$ para os extratos produzidos com as folhas e casca, nas três concentrações padrão, testadas (Figuras 17 e 18), os resultados obtidos sugerem que ambos que os extratos etanólicos de casca e de folhas de ipê roxo, poderiam inibir os diferentes mediadores químicos da inflamação induzida pela carragenina, como a histamina, serotonina, bradicinina e prostaglandinas.

Liu et al. (2003) demonstram efeito antiedematogênico da fração já isolada da casca de ipê roxo, a β -Lapachona, em edema agudo de pulmão induzido por lipoproteínas de *E. coli* e quadro de septicemia, que comprovam a ação como antagonista da histamina inibindo a ação de $\text{TNF}\alpha$ e outras citocinas (YAO apud LIU et al., 2003; MANNA apud LIU et al., 2003).

As diferentes frações isoladas e estudadas na casca do ipê roxo, entre elas o lapachol, poderiam estar presentes nas folhas, sendo aconselhável o prosseguimento do presente estudo, fracionamento e análise fitoquímica do extrato de folha.

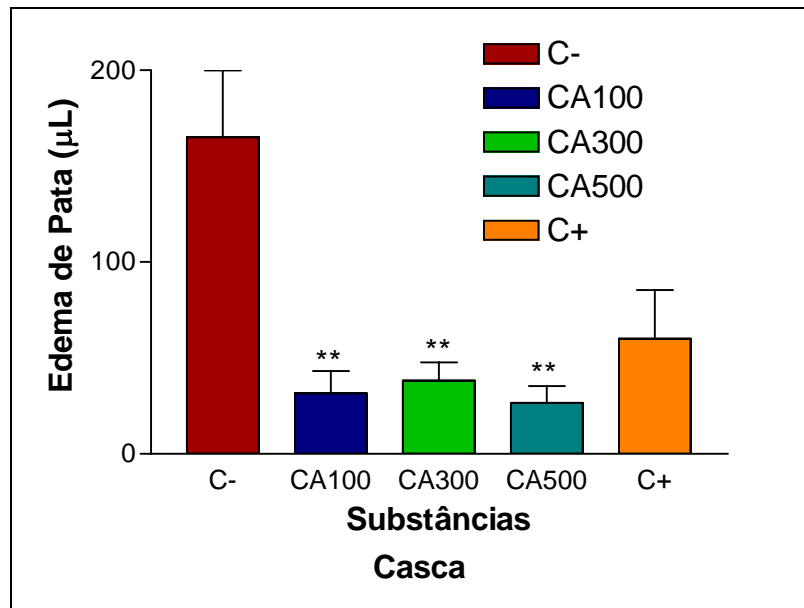


Figura 17 – Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de casca nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) após injeção de carragenina (100 µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com ** $p < 0,001$.

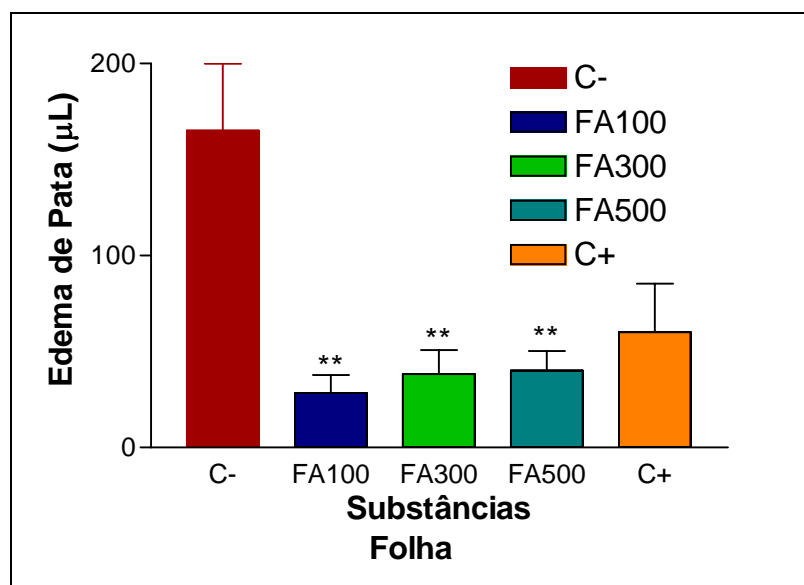


Figura 18 – Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de folha nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn 5% + salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) após injeção de carragenina (100 µg/pata) para indução de edema no teste de edema em pata de rato (3h). Os resultados foram analisados segundo modelo one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett com ** $p < 0,001$.

4.2.2 Atividade analgésica

Para a avaliação das atividades analgésicas, central e periférica, e potencial antinociceptivo foram realizados ensaios biológicos cujos resultados são demonstrados nos gráficos seguintes. No teste realizado utilizando-se a placa quente, e que corresponde à avaliação da dor aguda de ação central, em comparação com os efeitos analgésicos dos opióides, ficou demonstrado que o extrato hidroalcoólico das folhas de ipê roxo em todas as concentrações testadas não aumentou significativamente o tempo de latência dos camundongos na placa quente em relação ao controle positivo representado pela meperidina. (Figura 19).

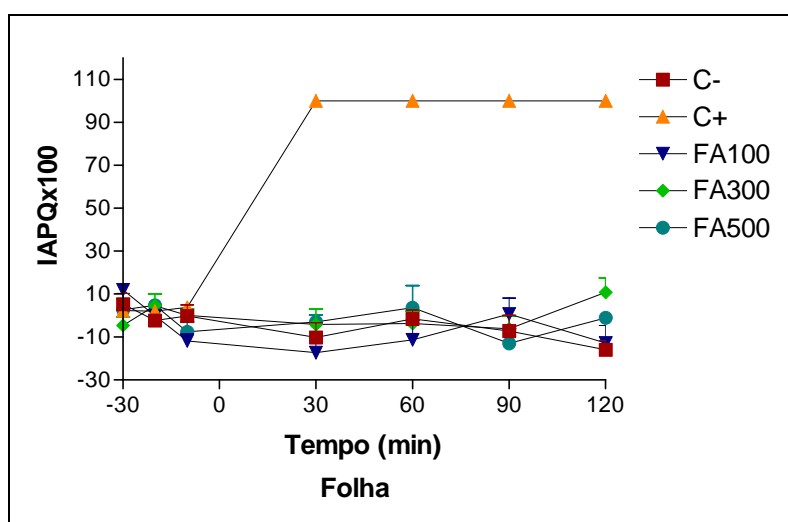


Figura 19 – Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de folha nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos (n=6) nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente.

Nos resultados obtidos com as diferentes concentrações dos extratos de casca (Figura 20) e flor do ipê roxo (Figura 21), notou-se discreta ação analgésica central, ligeiramente mais intensa no extrato de flor que no da casca, principalmente se considerado que o extrato hidroalcoólico das flores do ipê apresentou ligeira dose-dependência, com resultados ainda que incipientes. Na concentração de 500 mg/kg, apresentou resultados mais ou menos estáveis desde a primeira hora do teste.

Sabendo-se que a estimulação das terminações nociceptivas periféricas é de

origem química e que estímulos térmicos excessivos causam dor aguda refletem as alterações químicas ocasionadas pela presença maior ou menor de neurotransmissores presentes neste momento, como a serotonina (5HT) e bradicinina, os resultados obtidos fazem supor que as substâncias testadas pouco interferem na ação destes neurotransmissores.

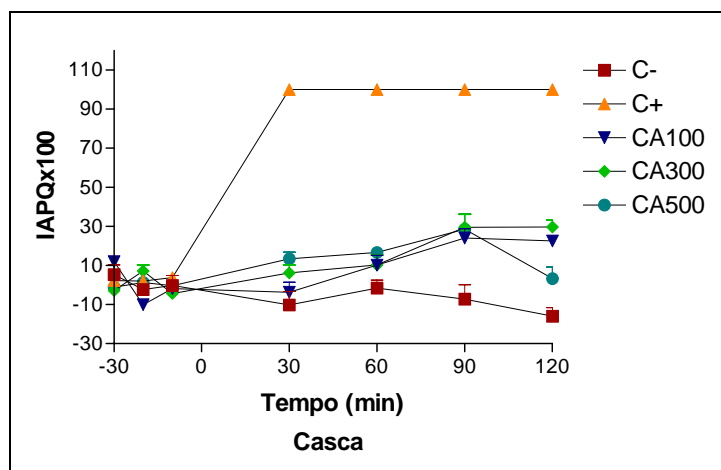


Figura 20 – Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de casca nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos (n=6), nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente.

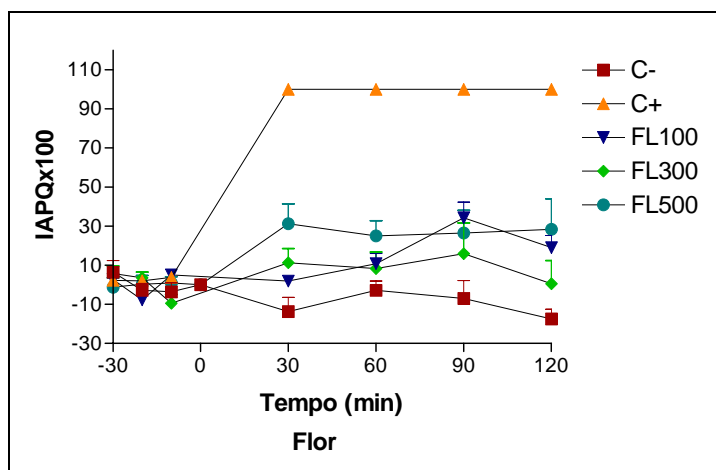


Figura 21 – Efeito da administração do extrato hidroalcoólico de flor nas doses de 100 mg/kg (3), 300 mg/kg (4), 500 mg/kg (5) no teste de placa quente induzido por estímulo térmico na pata dos ratos (n=6) nos tempos de reação 30', 60', 90' e 120' após a administração das substâncias e (1) controle negativo (twenn+salina) e (2) controle positivo (meperidina 4 mg/kg). Os resultados estão expressos como média \pm EPM do índice de analgesia da placa quente.

Quando se avaliam os resultados do teste de contorções induzidas por injeção de ácido acético, para o extrato hidroalcoólico da casca, nota-se redução do número de contorções observado nos camundongos. Embora inferior ao evidenciado no grupo controle positivo com indometacina, as concentrações 300 mg/kg e 500 mg/kg apresentaram $p < 0,001$. Estes resultados se aproximam dos obtidos por Antonioli et al. (2001), considerando que no trabalho citado o extrato avaliado fosse o extrato aquoso, e a variedade estudada a *T. avellanadae*. Na concentração de 100 mg/kg a ação analgésica foi menos intensa e apresentou no teste de comparação múltipla de Dunnett, $p > 0,05$ (Figura 22).

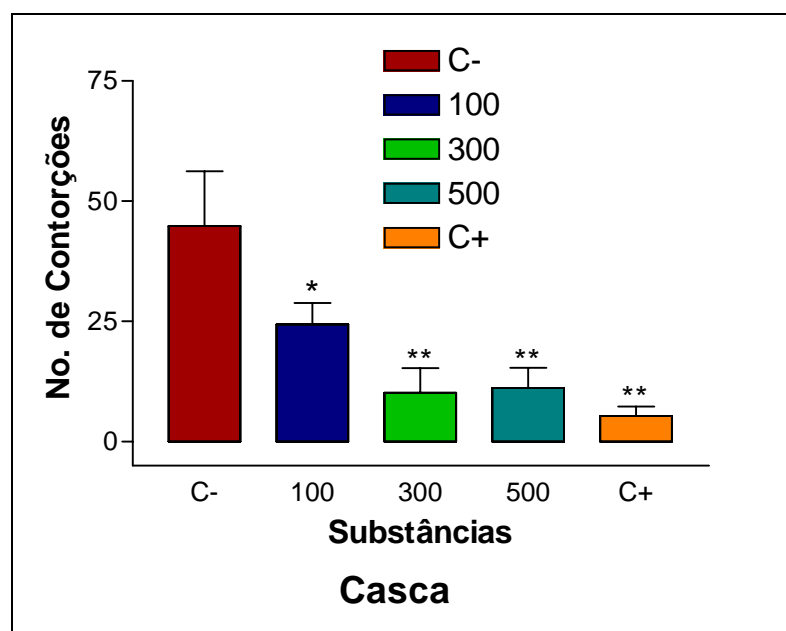


Figura 22 – Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de casca nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, (1) controle negativo (twenn+salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) em teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos. Os resultados são expressos com média \pm SEM (n=6) do número total de contorções abdominais em 20 minutos nas diferentes dosagens. Os resultados foram analisados segundo os modelos one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett, com significância * $p > 0,05$ e ** $p < 0,001$.

Os resultados obtidos com os extratos hidroalcoólicos de folha e flor de *T. impetiginosa* demonstraram ação analgésica potente, sendo que numa primeira etapa do experimento em que se testaram as concentrações padronizadas no ensaio, nenhum dos

camundongos apresentou durante o tempo de observação de 20 minutos, contorção abdominal (Figura 23 A e B).

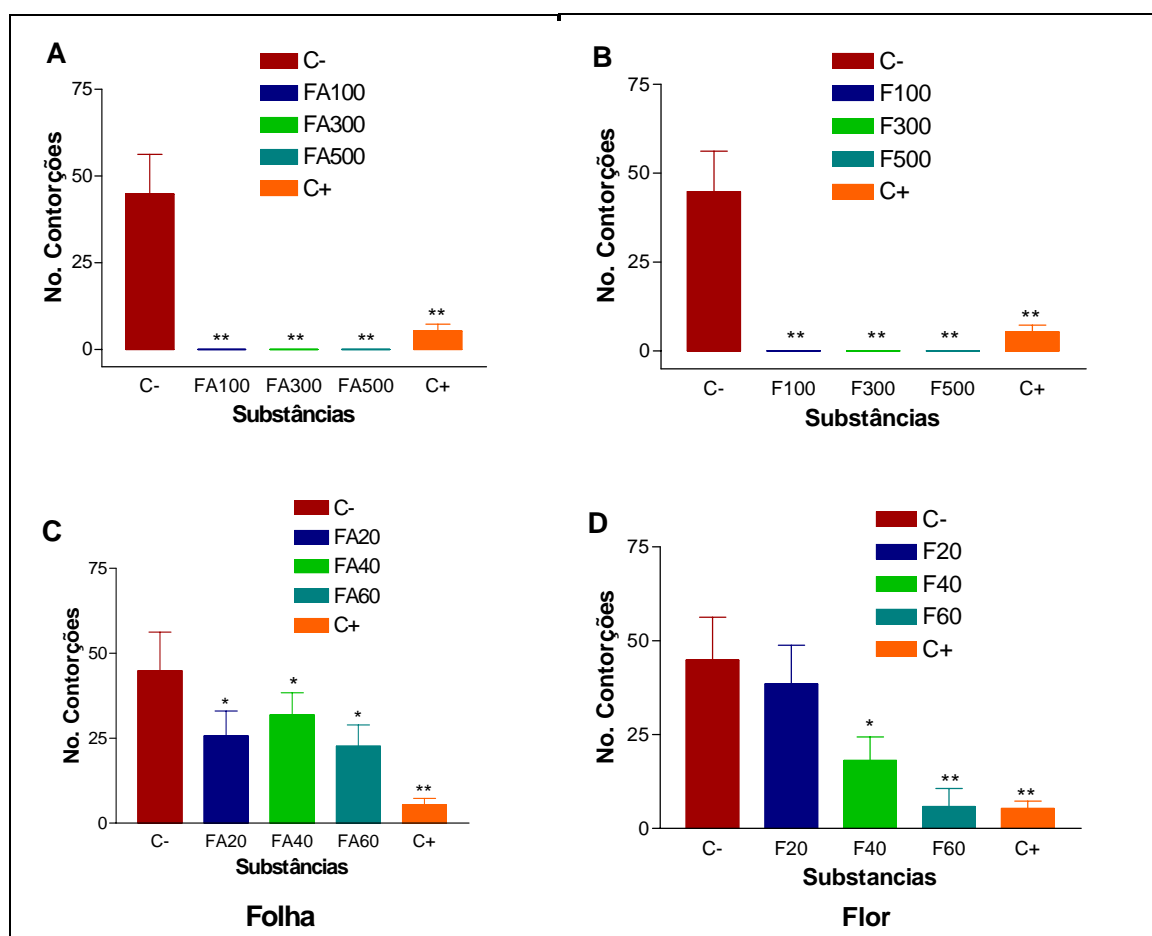


Figura 23 – Efeito da administração oral de extrato hidroalcoólico de folha (A) e flor (B) nas dosagens (2) 100 mg/kg, (3) 300 mg/kg, (4) 500 mg/kg, folha (C) e flor (D) nas dosagens (2) 20 mg/kg, (3) 40 mg/kg, (4) 60 mg/kg, (1) controle negativo (twenn+salina) e (5) controle positivo (indometacina 5 mg/kg) em teste de contorção abdominal induzida por ácido acético em camundongos. Os resultados são expressos com média ± SEM (n=6) do número total de contorções abdominais em 20 minutos nas diferentes dosagens. Os resultados foram analisados segundo os modelos one-way ANOVA e teste de comparação múltipla de Dunnett, com significância * $p > 0,05$ e ** $p < 0,001$.

O ensaio foi repetido com novo lote de camundongos nas mesmas condições e características do primeiro. Reduzindo-se as concentrações a serem testadas para 20, 40 e 60 mg/kg para os extratos hidroalcoólicos de flor e folha, se obteve efeito analgésico nos dois extratos testados, com atividade mais acentuada no extrato de flor, resultando que no teste de comparação múltipla de Dunnett, a indometacina – controle positivo e extrato de flor 60 mg/kg apresentaram $p < 0,001$ (Figura 23 C e D).

Tais resultados nos induzem a crer que o efeito antinociceptivo encontrado possa ser explicado através de mecanismos semelhantes àqueles descritos para substâncias analgésicas e antiinflamatórias como a aspirina e a indometacina onde os efeitos analgésicos

ocorrem pela inibição da síntese de prostaglandinas (FERREIRA; VANE, 1974; FERREIRA et al., 1978) e a diminuição da sensibilidade de receptores nociceptivos periféricos (BERKENKOFF; WEICHTMAN, 1988). Este efeito pode estar relacionado à inibição da enzima cicloxigenase, a qual catalisa a conversão do ácido aracdônico em endoperóxidos, os quais fornecem substratos intermediários para a síntese tissular de uma variedade de prostaglandinas biologicamente ativas (KATZUNG, 2003; DERAEDT et al., 1980).

Os resultados encontrados sugerem que a atividade antiinflamatória e analgésica envolva interferência na ação dos mediadores como citocinas, prostaglandinas e a hiperalgesia poderia também estar envolvida neste processo, mediada pelo receptor adenosina A2 (DAVAL et al., 1991; SAWYNOK; YAKSH, 1993).

Um aspecto de relevância é que a patologia da dor envolve uma resposta complexa e os efeitos não podem ser investigados num único modelo experimental (COLLIER et al., 1968). Essa observação nos remete ao questionamento da validação do teste de contorção induzido pelo ácido acético, para comprovação de efeito antinociceptivo, já que se trata de um modelo inespecífico que detecta tanto drogas de efeito central quanto periférico.

Embora as contorções induzidas pelo ácido acético representem um modelo de antinocicepção periférica, que consiste em estímulos de alta intensidade e a resposta seja de curta duração, não é específico, uma vez que diferentes classes de substâncias também inibem as contorções, como os hipotensores, os estimulantes e depressores do SNC (HENDERSHOT; FORSAITH, 1959), os antihistamínicos (YEH, 1985), os antidepressivos tricíclicos (TAKAHASHI; PAZ, 1987). Daí resulta que a interpretação da redução da dor através do estímulo peritoneal do ácido acético seja efetivada com cautela e acompanhada de outros testes.

O teste de formalina, por exemplo, apresenta um estímulo e resposta nociceptiva persistente, e não transitória. (DUBUISSON; DENNIS, 1977) A injeção de formalina produz respostas em duas etapas distintas. Num primeiro momento, tem-se o efeito irritante da formalina nas fibras sensoriais do tipo C, característica da dor neurogênica. Num segundo tempo, mais tardio, a dor tem características inflamatórias. Os analgésicos de ação central, como os opiáceos inibem a dor nos dois momentos, enquanto substâncias de ação periférica, como os AINEs e corticóides atuam somente no segundo momento (HUSNKAAR et al., 1985).

Esta técnica permite dissociar dor do tipo inflamatória e não inflamatória, além de permitir a avaliação em animais à dor contínua de intensidade geralmente moderada associada à lesão tecidual e o papel dos sistemas endógenos de regulação da dor (TJOLSEN et al., 1992).

Com a clara intenção de evitar questionamentos semelhantes é que se optou pela realização do teste da placa quente que serviu para demonstrar a atividade analgésica de ação central, complementar ao teste de contorção abdominal.

Seria conveniente o estudo da toxicidade dos extratos de flor e de folha para que fossem confrontados com os estudos anteriores já realizados com extrato aquoso de casca de ipê roxo.

Durante o teste de analgesia periférica enquanto se procedia à observação e contagem das contorções abdominais, os camundongos que receberam os extratos de folha e flor em estudo nas dosagens de 100 mg/kg, 300 mg/kg e 500 mg/kg apresentaram alterações significativas de comportamento quando colocados sob os funis, sendo que os que receberam extrato de folha permaneceram imóveis debaixo do funil, como que em estado de torpor, enquanto os camundongos que receberam extrato de flor apresentaram estado de agitação e excitação, reação intensa de fuga, roeram o papel que forrava a bancada, saltavam continuamente em direção da extremidade superior do funil, como se por ali fossem sair. Parte desta reação descrita pode ser observada na Figura 12, onde se pode notar a destruição do forro de papel sob alguns funis, no momento da foto, e ao final do teste a quase totalidade dos funis apresentava as mesmas características no forro de papel.

Trata-se de efeitos inesperados que poderiam ser melhores estudados, inclusive com a análise fitoquímica dos extratos de folha e flor para futuros fracionamentos e continuidade da linha de pesquisa.

CONCLUSÕES

- Com os resultados obtidos na avaliação da atividade antiinflamatória, concluiu-se que os extratos hidroalcoólicos da casca e das folhas de *T. impetiginosa* apresentaram atividade antiedematogênica nas concentrações testadas. Foi observado que os extratos de flor apresentaram efeito antiedematogênico, provavelmente dose dependente no presente ensaio.
- Na avaliação dos resultados para analgesia de ação central, nenhum dos três extratos testados demonstrou ação analgésica significativa.
- Na avaliação da analgesia periférica, o extrato de casca apresentou efeitos próximos aos obtidos com a indometacina usada no controle positivo do ensaio, enquanto os extratos de flor e folha apresentaram potente efeito analgésico, mesmo quando as concentrações foram reduzidas.

REFERÊNCIAS

AICHELBURG, U. Médicos e medicina na Antiga Roma. **Rassegna Médica e Cultural**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 38-41, 1972.

ALI, R. M.; HOUGHTON, P. J.; HOO, T. S. Antifungal activity of some *bignoniaceae* found in Malaysia, **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 5, p. 331-334, 1998.

ALMEIDA, E. R. **Plantas medicinais brasileiras**: conhecimentos populares e científicos. São Paulo: Hemus, 1993.

ALVARES, C.; LOCK DE UGAZ, O. Taninos. **Revista de Química**, PUC-SP, v. 6, p. 47-63, 1992.

ALZUGARAY, D.; ALZUGARAY, K. **Plantas que curam**. A natureza a serviço de sua saúde. São Paulo: Editora Três, 1983.

ANESINI, C.; PEREZ, C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. **J. Ethnopharmacol.**, Buenos Aires, Argentina, v. 39, n. 2, p. 119-128, 1993.

ANTONIOLLI, A. R. et al. Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *T. avellanedae* inner bark aqueous extract. **BMC Pharmacology**, v. 1, n. 6, p. 1471, 2001.

BAILLY, C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs. **Med. Chem.**, v. 7, p. 39-58, 2000.

BALBACH, A. **As plantas curam**. São Paulo: Missionária A Verdade Presente, 1960. 431 p.

_____. **A flora nacional na medicina doméstica**. São Paulo: A Edificação do Lar, 1980.

BARROS, G. S.; MATOS, F. J. A. Pharmacological screening of some Brazilian plants. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 22, p. 116, 1970.

BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. I. **Neurociências desvendando o sistema nervoso**. Tradução de Jorge A. Quillfeldt. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BERKENKOFF, J. W.; WEICHTGMAN, B. M. Production of prostacyclin in mice following intraperitoneal injection of acetic acid, phenylbenzoquinone and zimozan: its role in the writhing response. **Prostaglandins**, v. 36, p. 369-709, 1988.

BESSON, J. M.; CHAOUCH, A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. **Physiol. Rev.**, v. 67, p. 971-979, 1987.

BINUTU, O. A.; LAJUBUTU, B. A. Antimicrobial potentials of some plant species of the *Bignoniaceae* family. **Afr. J. Med Sci.**, v. 23, n. 3, p. 269-273, Sept. 1994.

BLOOM, F. E. The endorphins. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 23, p. 151-170, 1983.

BOTSARIS, A. S.; MACHADO, P. V. **Memento terapêutico de fitoterapia**. Rio de Janeiro: Flora Medicinal, 1999. v. 1, 98 p.

BRANDÃO, M. et al. Naphthoquinones with antimalarial and antitrypanosomal activity. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 2437, 1993.

BRUNO, A. A. Abordagem clínica na dor crônica. **Rev. Bras. Med.**, v. 58, n. 6, p. 1-10, 2001.

BURNETT, A.; THOMSON, R. Lapachol. **J. Chem. Soc.**, v. 21, p. 2100, 1967.

CARVALHO, L. H. et al. In vitro activity of natural and synthetic naphthoquinones against erythrocytic stages of *plasmodium falciparum*. **Bras. J. Med. Biol. Res.**, v. 21, n. 3, p. 485-487, 1988.

CARVALHO, **LETRAS DO NOME** et al. Antiinflammatory activity of the crude extract from the fruits of *Pterodon emarginatus*. **J Ethnopharmacol**, v. 64, p. 127-133, 1999.

CHIARI, E. et al. Screening in vitro of natural products against blood forms of *T. cruzi*. **Rev. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 85, n. 3, p. 372-374, 1991.

COLLIER, H. O. J. et al. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **Brit. J. Pharmacol.**, v. 32, n. 2, p. 295-310, 1968.

COTRAN, R. S. et al. **Patologia estrutural e funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

DAVAL, J. et al. Physiological and pharmacological properties of adenosine: therapeutic implications. **Life Sciences**, v. 49, n. 19, p. 1435-1453, 1991.

DERAEDT, R. et al. Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. **Eur.J. Pharmacol.**, v. 61, p. 17-24, 1980.

DEVOR, M.; WALL, P. D. The effect of peripheral nerve injury on receptive fields of cells in the cat spinal cord. **J. Comp. Neurol.**, v. 199, p. 277-291, 1981.

DI ROSA, M. et al. Studies of mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. **J. Pathol.**, v. 104, p. 15-29, 1971.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais**. Arte e ciência: um guia de estudo interdisciplinar. São Paulo: Ed UNESP, 1996. 230p.

DOLAN, M. E. et al. Effects of 1,2-naphthoquinones on human tumor cell growth and lack of cross-resistance with other anticancer agents. **Anticancer Drugs**, v. 95, p. 437-448, 1998.

DORMAN, H. J. D. et al. Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils. **J. Appl. Microbiol.**, v. 88, n. 2, p. 308-316, 2000.

DRAY, A. Pharmacology of chronic pain. **TIPS**, v. 15, p. 190-197, 1994.

DRISCOLL, J. S. et al. Structure-antitumor activity relationships among quinine derivatives. **Cancer Chemother.**, v. 4, n. 1, p. 362, 1974.

DUBUISSON, D.; DENNIS, S. G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. **Pain**, v. 4, p. 161-174, 1977.

FERREIRA, S. H.; VANE, J. R. New aspects of the mode of action of non-steroid antiinflammatory drugs. **Ann. Rev. Pharmacol.**, v. 14, p. 57-73, 1974.

FERREIRA, S. H. et al. Antialgic effect of aspirin-like and the inhibition of prostaglandin synthesis. The recognition of anti-rheumatic drugs. **Lancaster**, v. X, p. 25-37, 1978.

FORTH, W. et al. **Alívio da dor**. São Paulo: Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica, 1995.

FUJIMOTO, Y. et al. Studies on the structure and stereochemistry of of cytotoxic furanonaphthoquinones from *T. impetiginosa*. **J. Chem. Soc. Pekin**, v. 1, p. 2323-2327, 1991.

GERSHON; SHANKS, H.; SHANKS, L. Fungitoxicity of 1,4 naphthoquinones to *Candida albicans* and *T. mentagrophytes*. **Canadian J. Microbiol.**, v. 21, p. 1317-1321, 1975.

GILBERT, B. et al. Schistosomiasis protection against infection by terpenoids. **Ann. Acad Bras. Cienc.**, v. 42, p. 397-400, 1970.

GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 1996. p. 424-448.

GOEL, R. K. et al. Antiinflammatory action of lapachol. **J. Ethnoph.**, v. 29, p. 239-241, 1990.

GONZALES, A. **Actividad antimicrobiana de *T. rosea***. Islas Canárias, España: Universidad de La Laguna, Instituto Universitario de Biorgánica, 1992.

GRABOIS, M. et al.: Chronic pain syndromes: evaluation and treatment. In: BRANDOM, R. L. (Ed.) **Physical medicine and rehabilitation**. Philadelphia: WD Saunders, 1999.

GRAÇA, J. B.; AIRES, L. F. **Segredos e virtudes das plantas medicinais**. Lisboa: Seleções do Reader's Digest, 1994. 463 p.

GRAZZIOTIN, J. D. et al. Phytochemical and analgesic investigation of *T. Chrisotricha*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 29, p. 239-241, 1990.

GUIRAUD, P. et al. Comparisson of antibacterial and antifungal activities of lapachol and β lapachone. **Planta Med.**, v. 60, p. 373-374, 1994.

HENDERSHOT, L. C.; FORSAITH, J. Antagonism of the frequency of phenylquinone-induced writing in the mouse by weak analgesics and non analgesics. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 125, p. 237-240, 1959.

HUNSKAAR, S. et al. Formalin test in mice, a useful technique for avaluating mild analgesics. **J. Neurosci. Methods**, v. 14, p. 69-76, 1985.

IKEGAWA, T. et al. **Furonaphthoquinone derivatives, antitumor agents containing them, and their isolation from *T. avellanadae***. Patent Japan Kokai Tokkyo Koho-63 196, 576:5PP, 1988.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1054 p.

KOSTER, R. et al. Acetic acid for analgesic screening. **Fed. Proc.**, v. 18, p. 412-416, 1959.

KOYAMA, J. et al. Cyclopentene dialdehydes from *T. impetiginosa*. **Phytochemistry**, v. 53, n. 8, p. 869-872, 2000a.

_____. Micellar electrikinetic chromatography separation of furanonaphthoquinones from *T. impetiginosa*. **Chem Pharm Bull.**, v. 48, n. 6, p. 873-875, 2000b.

LAGROTA, M. H. C. et al. Antiviral activity of lapachol. **Rev. Microbiol.**, v. 14, n. 1, p. 21-26, 1983.

_____. Antiviral activity of naphthoquinones Lapachol derivatives against enteroviruses. **Rev. Latinoam. Microbiol.**, v. 28, n. 3, p. 221-225, July/Sept.1986.

LARSEN, G. L.; HENSON, P. M. Mediators of the inflammation. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 1, p. 335-359, 1983.

LIMA, N. M. et al. Toxicity of lapachol and isolapachol and their potassium salts against *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma Mansoni cercariae*, *Artemia salina* and *Tilapia nilotica*. **Acta Trop.**, v. 83, n. 1, p. 43-47, 2002.

LIMA, O. G. et al. Antibiotic substances from higher plants XXV Isolation of xilodone. **Rev. Inst. Antibiot.**, v. 6, p. 23-34, 1966.

_____. Antimicrobial compounds from higher plants XXXV Antimicrobial and antitumor activity of lawsone compared with that of lapachol. **Rev. Inst. Antibiot.**, v. 11, n. 1, p. 21-26, 1971.

LINARDI, F. et al. A lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia. **J. Med. Chem.**, v. 18, n. 11, p. 1159-1161, 1975.

LIU, S. H. et al. **βlapachone reduces endotoxin-induced macrophage activation and lung edema and mortality**. Taiwan: Inst. Toxicol. Taichung, 2003.

LOPES, J. N. et al. In vitro and in vivo evaluation of the toxicity of 1,4-naphthoquinone and 1,2-naphthoquinone derivatives against *T. Cruzi*. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 72, n. 6, p. 523-531, Dec. 1978.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M. **Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras**. Nova Odessa: Plantarum, 1995. 720 p.

LÜBECK, W. **O poder terapêutico do Ipê Roxo**. São Paulo: Madras, 1995.

MACHADO, T. B. et al. In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *S aureus*. **Antimicrobial Agents**, v. 21, p. 279-284, 2003.

MARTIUS, C. F. P. Von. **Natureza, doenças e remédios dos índios brasileiros (1844)**. São Paulo: Nacional, 1939.

MARTINS, E. R. et al. **Plantas medicinais**. Viçosa: UFV, 2002. 220 p.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais, projetado para pequenas comunidades**. Fortaleza: Ed UFC, 1994.

MELZACK, R.; WALL, P. D. **The challenge of pain**. Bungay, Suffolk: R. Clay, 1982.

MENDONÇA, R. M. et al. Estudo biofarmacêutico *in vitro* do lapachol. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE FARMACÊUTICOS, São Paulo, 1995.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain**. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.

MOREIRA, E. A. et al. Análise fitoquímica sumária do córtex do ipê roxo. **Tribuna Farmacêutica**, v. 1-2, p. 23-26, 1967.

MORRISON, R. K. et al. Oral toxicology studies with lapachol. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 1970.

NAGATA, K. et al. Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinones analogs. **Antimicrobial Agents Chemometer**, v. 42, n. 3, p. 700-702, 1998.

NAKANO, K. et al. Iridoids from *Tabebuia avellanedae*. **Phytochemistry**, v. 32, n. 2, p. 371-373, 1993.

OGA, S.; SEKINO, T. Toxicity and anti-inflammatory activity of *Tabebuia avellanedae* extracts. **Rev. Fac. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, v. 7, n. 1, p. 47-53, 1969.

OLIVEIRA, A. B. Natural products and synthetic related compounds as antimalarial-trypanosomicidal and antitumoral. In: SIMPÓSIO LATINOAMERICANO DE FARMACOBOTÂNICA, 8., Uruguai, 1996.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, K. M. **Farmacognosia**. São Paulo: Atheneu, 1991.

OLIVEIRA, M. F. et al. New enamine derivatives of lapachol and biological activity. **Ann. Acad. Bras. Ciênc.**, v. 74, p. 211-221, 2002.

PARDEE, A. B. et al. Cancer therapy with beta-lapachone. **Curr Cancer Drug Targets**, v. 2, n. 3, p. 227-242, 2002.

PELT, J. M. A revolução verde da medicina. **O Correio da Unesco**, Rio de Janeiro, Fundação Getúlio Vargas, ano 7, v. 9, p. X-X, 1979.

PINTO, A. V. et al. *Schistosomiasis mansoni*: blockage of cercarial skin penetration by chemical agents: I naphthoquinones and derivatives. **Rev. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 71, n. 2, p. 133-135, 1977.

PINTO, A. V.; PINTO, M. C. Antiviral activity of naphthoquinones. I. Lapachol derivatives against enteroviruses. **Rev. Latinoam. Microbiol.**, v. 29, n. 1, p. 15-20, Jan./Mar. 1987.

PINTO, C. N. et al. Chemical reactivity studies with naphthoquinones from *Tabebuia* with anti-trypanosomal efficacy. **Arzneimittelforschung**, v. 50, n. 12, p. 1120-1128, Dec. 2000.

PLANCHON, S. M. et al. Beta-lapachone induced apoptosis in human prostate cancer cells. **Exp Cell Res.**, v. 267, n. 1, p. 95-106, 2001.

PORTILLO, A. et al. Antifungal activity of paraguayan plants used in traditional medicine. **J.**

Ethnopharmacol., v. 76, n. 1, p. 93-98, 2001.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **BESSON: Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

RAVEN, P.; EVERT, R.; EICHHORN, S. **Biologia vegetal**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 906 p.

RIGUEIRO, M. P. **Plantas que curam**. São Paulo: Paulus, 2004. 183 p.

ROBBINS, S. L. **BLOOM Patologia médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: **Editora**, 1996.

ROYO, V. A. **Síntese e avaliação das atividades antiinflamatórias, analgésicas e tripanocida de derivados semi-sintéticos de cubebina**. 2003. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - USP de Ribeirão Preto, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto.

RUPPELT, B. M. et al. Pharmacological screening of plants recommended for antsnakevenon-analgesic and anti-inflammatory activities. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 96, supl 2, p. 203-205, 1991.

SAMUELSSON, B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. **Science**, v. 220, p. 568-575, 1983.

SANTANA, C. F. The antitumor and toxic properties of substances extrated from the wood of *T. avellanadae*. **Rev. Inst. Antibiot. Univ. Fed. Pernambuco**, v. 8, n. 1, p. 89-94, 1968.

_____. In vitro study of the antineoplastic action of substances of microbial and plant origin against Ehrlich and sarcoma 180 carcinomas. **Rev. Inst. Anibiot. Univ. Fed. Pernambuco**, v. 13, n. 1-2, p. 77-84, 1973.

SANTANA, C. F. et al. Preliminary observations with the use of lapachol in human patients bearing malignant neoplasms. **Rev. Instit. Antibiot. Univ Fed Pernambuco**, v. 20, p. 61-68, 1980-81.

SANTOS, A. F.; FERRAZ, P. A.; ABREU, F. C.: Molluscicidal and trypanocidal activities of lapachol derivatives. **Plantas Med.**, v. 67, n. 1, p. 92-93, Feb. 2001.

SAWYNOK, J.; YAKSH, T. L. Caffeine as an analgesic adjuvant: A review of pharmacology

and mechanisms of action. **Pharmacological Reviews**, v. 45, n. 1, p. 43-85, 1993.

SEDGWICK, A. S.; WILLOUGHBY, D. A. Initiation of inflammatory response and its prevention. In: BONTA, I. L.; BRAY, M. A.; PARNHAM, M. J. (Eds.). **Handbook of inflammation**. Amsterdam: Elsevier Science, 1985. v. 5, p. 27-47.

SHARAPIN, N. et al. Triagen anticancerígena preliminary de plantas brasileiras: Parte II. **Rev. Bras. Farmácia**, Rio de Janeiro, v. X, n. X, p. 77-90, 1978.

SIBINELLI, V. Flora brasileira: ipês. **Rev. Terra da Gente**, ano 2, n. 17, p. 29-33, 2005.

SILVA, A. J. et al. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new 1,4-naphthoquinones structurally related of lapachol. **Bioorg. Med Chem.**, v. 10, n. 8, p. 2731-2738, 2002.

SILVA, M. R. **Fundamentos de farmacologia e suas aplicações à terapêutica**. São Paulo: Edart, 1973. v. 2.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: Ed. da UFRG; Florianópolis: Ed da UFSC, 2003.

SIMÕES, C. M. O. et al. Antiviral activity of south Brazilian medicinal plant extrats. **Phytomedicine**, v. 6, n. 3, p. 205-214, 1999.

SMITH, W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. **Am. J. Physiol.**, v. 268, p. 181-191, 1992.

SOUSA, M. P. et al. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza-CE: Laboratório de Produtos Naturais, 1991.

STEINERT, J. et al. Separation and determination of naphtha(2,3-b)ruran-4-9diones and related compounds in extracts of *T. avellanadae*. **J. Chromatogr.**, v. 693, n. 2, p. 281-287, 1995.

TAKAHASHI, R. N.; PAZ, M. M. Influence of naloxone on analgesic effects of antidepressants in mice. **Braz. J. Med. Res.**, v. 20, p. 607-610, 1987.

TAN, G. et al. Evaluation of natural products as inhibitors of HIV-I, reverse transcriptase.

Journal of Natural Products, v. 54, n. 1, p. 143-154, 1991.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Compêndio de fitoterapia**. 3. ed. Curitiba: Herbarium, 1997. 268p.

_____. **Compêndio de fitoterapia**. 4. ed. Curitiba: Herbarium, 2001. 317p.

TJOLSEN, A. et al. The formalin test: an evaluation in the formalin test. **Pain**, v. 51, p. 5-17, 1992.

UEDA, S. et al. Production of anti-tumor promoting furano-naphthoquinones in *T. avellaneda* cell cultures. **Phytochemistry**, v. 36, n. 2, p. 323-325, 1994.

UENO, A. et al. Intrinsic prostacyclin contributes to exudation induced by bradikinin or carragenin: a study on the paw edema induced in ip-receptor-deficient mice. **Life Sci.**, v. 66, p. 155-160, 2000.

VASCONCELOS, A. G. et al. Fitofármaco, fitoterápico, plantas medicinais e a complexidade na produção do conhecimento científico. **Rev. Bras. Farmacognosia**, São Paulo, v. 12, p. 103-105, 2002.

VIEIRA, L.S. **Manual da medicina popular: a fitoterapia na Amazônia**. Belém-PA: FCAP, 1991.

VILELA FILHO, O.; CORREA, C. F. Neuroestimulação e dor. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**, v. 6, p. 2-16, 1999.

VINGER, R. et al. Pathway to carrageenan-induced inflammation in the limbo f rat. **Fed. Proc.**, v. 46, p. 118-126, 1987.

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Outras abordagens medicamentosas no manejo da dor crônica facial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

WARASHINA, T. et al. Constituents from the bark of *T. impetiginosa*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 13, p. 2003-2011, July 2004.

_____. Further constituents from the bark of *T. impetiginosa*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 5, p. 589-597, Mar. 2005.

WILLIANS, E. M. et al. **Pharmacological methods in phytoterapy research**. New York: John Wiley & Sons, 1996. v. 1, cap. 8, p. 131-154.

WINTER, C. A. et al. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 111, p. 544, 1962.

WOOLF, C. J. Pain: moving from symptom control toward mechanism specific. **Pharmacol. Management Ann Intern Med.**, v. 140, p. 441-451, 2004.

WOOLFE, G.; MACDONALD, A. D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **J. Pharmacol Exp Ther**, v. 80, p. 300, 1944.

YAKSH, T. L. et al. Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. **Brain Res.**, v. 114, p. 83, 1976.

YEH, S. Y. Potentiation of pentazocine antinociception by tripeleminamine in the rat **J. Pharmacol. Exp Ther**, v. 235, p. 683-689, 1985.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)