

UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO

Unidade de Biotecnologia

Prospecção biológica por drogas antinociceptivas e antiinflamatórias
provenientes do extrato de plantas medicinais “em ensaios pré-
clínicos”

Rosana Caetano Gomes

RIBEIRÃO PRETO - SP

2007

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Rosana Caetano Gomes

Prospecção biológica por drogas antinociceptivas e antiinflamatórias
provenientes do extrato de plantas medicinais “em ensaios pré-
clínicos”

Dissertação apresentada ao programa de
Biotecnologia da Universidade de Ribeirão
Preto para obtenção do título de Mestre
em Biotecnologia.

Orientador: PROF. DR. RENÉ DE OLIVEIRA BELEBONI
Co-orientador: PROF. DR. LUCÉLIO BERNARDES COUTO
Colaborador: PROF. DR. PAULO SÉRGIO PEREIRA

RIBEIRÃO PRETO - SP

2007

Ficha catalográfica preparada pelo Centro de Processamento
Técnico da Biblioteca Central da UNAERP

- Universidade de Ribeirão Preto –

G585p Gomes, Rosana Caetano, 1978 -
Prospecção biológica por drogas antinociceptivas e
antiinflamatórias provenientes do extrato de plantas medicinais
“em ensaios pré-clínicos” / Rosana Caetano Gomes. - -
Ribeirão Preto, 2007.

61 f. : il.

Orientador : Prof. Dr. René de Oliveira Beleboni.

Dissertação (Mestrado) - Departamento de Pós-
Graduação em Biotecnologia de Plantas Medicinais e
Microorganismos da Universidade de Ribeirão Preto. Ribeirão
Preto, 2007.

1. Analgésicos. 2. Antiinflamatórios. 3. Bioprospecção. 4.
Extrato Plantas Medicinais. I. Título.

CDD: 615.321

DEDICO este trabalho aos meus pais, por acreditarem e apostarem no meu potencial sempre me incentivando não havendo distância para os nossos corações. Obrigada por serem meus eternos educadores. A Deus por me dar o dom da sabedoria e determinação possibilitando a continuação dessa longa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Nestes dois anos de luta, a força e a mão dada foram o que mais prevaleceram.

Aos meus mais que amigos, irmãos, Toninho e Eldo obrigada pelo auxílio não somente em conhecimento, mas principalmente emocional onde a dor e a fraqueza foram amenizadas pelos sorrisos e alegrias.

Aos meus companheiros do mestrado: Valéria, Josi, Luiz Otávio, Lucimara, Vânia, Cris, Silvia e Edvânio pelos momentos de entretenimento e amizade que passamos juntos.

Às técnicas Valéria, Carla, Sara, Soninha e Simone pelo auxílio dado e principalmente pelo carinho com que sempre tiveram.

Aos demais colegas da unidade, sejam de turmas passadas do mestrado ou graduandos: André, Luis Henrique, Juliana, Vanessinha, Fernanda, Ana Clara, Camilinha, Joyce, Vanessa, Giovana e Guilherme pelo apoio e momentos de descontração.

À minha família que sempre me fornece amor incondicional e Dona Vera e seu Walter pelo amor com quem têm comigo.

Aos meus amigos virtuais: Alessandra, Pablo, Carlos, Mauro, Marcelo, Vanessa, Rodrigo, Leandro, Daniel e Sandro que em momentos de solidão e aflição nos estudos conseguiram passar muito mais que palavras: Força, carinho e harmonia.

Às minhas amigas irmãs que se mudaram de Ribeirão, mas que sempre se fazem presentes: Christiane, Juliana e Raquel.

Ao Marcus Vinicius, que em pouco tempo de convivência me dá um grande apoio,
tendo paciência e me trazendo felicidade.

Aos professores Paulo Pereira, Ana Lúcia, Milton, Bianca, Ana Maria, Lucélio e
Miriam pelo conhecimento compartilhado e companheirismo.

E ao meu digníssimo orientador René Beleboni, por ter um dia apostado na minha
capacidade e me instruir no caminho da pesquisa onde a convivência e a amizade
nos tornaram uma família.

“Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo”.

Fernando Pessoa

RESUMO

As dores e as inflamações, especialmente as crônicas, estão envolvidas em uma gama de patologias, levando um grande número de pacientes diariamente a consultórios médicos e diminuindo a idade economicamente ativa da população. Atualmente existe uma busca crescente por novas drogas analgésicas e antiinflamatórias, seja motivada por distorções na efetividade do arsenal atualmente empregado, seja pelos altos custos envolvendo o desenvolvimento e produção de medicamentos. O presente trabalho propõe a prospecção por novos analgésicos e antiinflamatórios através da análise “*in vivo*” de extratos etanólicos obtidos de plantas medicinais comuns no Brasil, como o do caule da *Tabernaemontana catharinensis* (37,5; 75; 150 mg/Kg), e folhas de *Serjania erecta* (75; 150; 300 mg/Kg) e *Zeyheria montana* (75; 150; 300 mg/Kg), devidamente selecionadas por suas propriedades farmacológicas e fitoquímicas e/ou atividade terapêutica potencial. Através de bioensaios convencionais, como o teste de contorções e edema de pata em camundongos *Swiss* ou “*Hargreaves*” em ratos Wistar, foi possível atestar o efeito analgésico periférico para os extratos etanólicos das plantas mencionadas e central para o caso da *T. catharinensis*, bem como a atividade antiinflamatória deste último. As análises fitoquímicas preliminares do extrato de *T. catharinensis*, através de cromatografia em camada delgada (CCD), revelou a presença de alcalóides indólicos e triterpenos, provavelmente os responsáveis pelas atividades farmacológicas supramencionadas. Com efeito, a exploração de nossa biodiversidade pode revelar um grande somatório de drogas úteis, de diferentes naturezas químicas, mecanismos de ação e fontes biológicas, comercializadas na forma convencional ou ainda como fitoterápicos, que sejam potencialmente mais eficientes e menos onerosas que as atualmente empregadas.

Palavras-chaves: Analgésicos; Antiinflamatórios; Bioprospecção; Extratos vegetais; *Serjania erecta*; *Tabernaemontana catharinensis*; *Zeyheria montana*.

ABSTRACT

Pain and inflammatory process, particularly those chronic ones, are often linked to several diseases and to continuous public health problems. In recent decades, the search for new antiinflammatory and analgesic drugs has been increased by actual drugs costs or effectiveness. In this work, we evaluated antiinflammatory and analgesic potential of ethanolic extracts from *Tabernaemontana catharinensis* (37,5; 75; 150 mg/Kg), *Serjania erecta* (75; 150; 300 mg/Kg) and *Zeyheria montana* (75; 150; 300 mg/Kg) plants. By means of suitable bioassays, model of abdominal writhing in mice; Hargreaves test in rats or Carrageenan-induced mice paw edema we confirmed the visceral analgesic activity of those ethanolic extracts, as well as, the central analgesic and antiinflammatory activity to those from *T. catharinensis*. Our preliminary phytochemical analysis showed that the ethanolic extract of *T. catharinensis* is a rich source of alkaloids and terpenoids, probably the agents responsible for those pharmacological activities. Thus, the search for new compounds from different biological sources, chemical natures or different mode of actions could be an attractive alternative to development of new drugs more effective or cheaper than the actual one.

Keywords: Analgesic; Antiinflammatory; Bioprospection; Plant extracts; *Serjania erecta*; *Tabernaemontana catharinensis*; *Zeyheria montana*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura química da morfina	19
Figura 2 Estrutura química da capsaicina.	19
Figura 3 Estrutura química de um flavonóide típico.	20
Figura 4a Modelo estrutural típico dos taninos condensados	21
Figura 4b Modelos estruturais típicos dos taninos hidrolisados.	22
Figura 5 Estruturas químicas típicas de terpenos.	23
Figura 6 Estrutura química típica de uma saponina.	24
Figura 7 <i>T. catharinensis</i> da coleção de plantas medicinais da unidade de biotecnologia da Unaerp.	26
Figura 8 Fotografia de <i>S. erecta</i> (cinco-folhas).	27
Figura 9 Fotografia de <i>Z. montana</i> .	28
Figura 10 Avaliação da atividade antinociceptiva periférica em funis de vidro: Teste de contorção abdominal induzido por ácido acético em camundongos Swiss.	34
Figura 11 Avaliação da atividade antinociceptiva central: Aparelho e teste de <i>Hargreaves</i> .	35

Figura 12 Avaliação da atividade antiinflamatória: Teste de edema de pata induzido por carragenina em camundongos Swiss. 36

Figura 13 Faixa 1: *T. catharinensis* e Faixa 2: *S. erecta*. As setas na placa A indicam os alcalóides (Azul/amarelo) e os terpenos (roxo/lilás) nas setas da placa B encontrados no extrato etanólico de *T. catharinensis*. Estes metabólitos não foram encontrados em *S. erecta*. Pesquisas para outros metabólitos, como flavonóides, taninos ou saponinas revelaram-se negativas. 39

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Análises fitoquímicas preliminares do extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinensis*. 39
- Tabela 2** Efeito antinociceptivo periférico do extrato *T. catharinensis*., aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético. 42
- Tabela 3** Efeito antinociceptivo periférico do extrato *S. erecta*, aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético. 42
- Tabela 4** Efeito antinociceptivo periférico do extrato *Z. montana*, aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético. 42
- Tabela 5** Efeito analgésico central do extrato *T. catharinensis* e morfina na indução de dor por “*Hargreaves*” 43
- Tabela 6** Efeito antiinflamatório do extrato *T. catharinensis* e indometacina no teste de indução de edema por carragenina em valores absolutos e porcentagem de inibição. 44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Dor e Inflamação.....	12
1.2	Analgésicos e Antiinflamatórios.....	13
1.3	Plantas Medicinais e Metabólitos Ativos.....	17
1.3.1	<i>Tabernaemontana catharinensis</i>	24
1.3.2	<i>Serjania erecta</i>	26
1.3.3	<i>Zeyheria montana</i>	27
2	OBJETIVOS	30
3	MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1	Coleta dos vegetais e preparação dos extratos.....	31
3.2	Análises Fitoquímicas.....	31
3.3	Ensaio Farmacológicos.....	32
3.3.1	Animais	32
3.3.2	Avaliação da Atividade Antinociceptiva.....	32
3.3.2.1	Teste de Contorção Abdominal em camundongos.....	32
3.3.2.2	Nocicepção Térmica – “Hargreaves”.....	34
3.3.3	Avaliação da atividade Antiinflamatória.....	35
3.3.3.1	Teste do edema de pata induzido por carragenina.....	35
3.4	Análise estatística dos dados.....	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5	CONCLUSÃO	48
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 Dor e Inflamação

O processo inflamatório é definido como uma resposta exagerada e complexa do tecido conjuntivo vascularizado, que gerado pela presença de um agente lesivo, garante o acúmulo de fluido e leucócitos nos espaços extravasculares, na tentativa de limitar ou eliminar os danos tissulares causados pela lesão. A inflamação aguda é uma resposta imediata e de curta duração, cujas principais características são as alterações no calibre e permeabilidade vascular, garantindo um aumento do fluxo sanguíneo local e migração de leucócitos, levando ao edema, dor e rubor. A inflamação crônica caracteriza-se pela duração prolongada, pelo quadro proliferativo, dores persistentes, pela destruição tecidual e as tentativas de cicatrização (GILMAN, 1996; DAVID ; LLOYD, 2001; OSADEB ; OKAYE, 2003).

A dor é um dos eventos mais característicos do quadro inflamatório. De acordo com a Organização “*International Association for the Study of Pain (IASP)*” o processo de dor pode ser definido como “*Uma desagradável experiência sensitiva e emocional associada com danos reais ou potenciais do tecido ou descrita em termos de tais danos*” (STRANG *et al.*, 2004), o que em outras palavras, qualifica a dor como uma entidade patológica específica e não apenas um sintoma, porém de especial valia a sobrevivência, pois serve como um alerta genérico da fisiologia animal (CAILLIET, 1999).

Segundo RANG e DALE (1997) a dor pode apresentar-se de forma aguda ou crônica. Para os processos agudos, pode ser entendida em termos de

nocicepção, um estímulo nocivo excessivo que gera uma sensação desagradável e intensa. Para o quadro crônico é definida como a dor que persiste por um tempo maior que a lesão desencadeante.

Os processos inflamatórios associados a dores persistentes, especialmente nos eventos crônicos, estão vinculados a um número grande de patologias, como mialgias, artrites e reumatismos (BRASILEIRO FILHO, 2000). Com efeito, os custos pessoais e econômico-sociais relacionados a tais processos e doenças são geralmente relevantes no Brasil e no mundo, tornando a pesquisa por novas drogas ou alternativas terapêuticas justificadas neste sentido.

1.2 Analgésicos e Antiinflamatórios

Os antiinflamatórios e analgésicos são fármacos geralmente empregados no alívio de dores e inflamações, diminuindo os sintomas das desordens teciduais especialmente nos quadros crônicos (CAPASSO ; LOIZZO, 2000).

Drogas com atividade analgésica e/ou antiinflamatória podem ser classificadas como não-opioides, derivados do ácido salicílico e os esteroidais, e como opioides, derivados da morfina. As ações farmacológicas e o mecanismo de ação são distintos, os opioides são capazes de causar farmacodependência, tolerância e aliviar dores de alta intensidade, enquanto os não-opioides não produzem dependência, porém somente aliviam as dores mais leves (SILVA, 2002).

Os analgésicos e antiinflamatórios não esteróides formam um grupo heterogêneo, com efeitos terapêuticos ou colaterais similares, atuando pela inibição seletiva ou indiscriminada das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (VANE ; BOTTING, 1990; WOLFE *et al.*, 1999; PETROVIC *et al.*, 2003). Os salicilatos,

principalmente a aspirina, são mais úteis no tratamento de cefaléia, neuralgia, mialgia, disminorréia, artralgia e outras dores de origem tegumentar e inflamatória, podendo também aliviar a dor moderada como as secundárias causadas por trauma, câncer ou de origem pós-operatória. As lesões gástricas freqüentemente causadas por tais medicamentos, como o ácido acetilsalicílico, vêm incentivando a busca por novas drogas, especialmente as que sejam seletivas para a enzima ciclooxigenase-2, minimizando assim a ocorrência do efeito colateral supramencionado (KATO *et al.*, 2001; WOODS *et al.*, 2001).

Contudo, mesmo os avanços mais recentes neste sentido, como as novas gerações de antiinflamatórios específicos, como o etoricoxib[®] (Arcoxia) e o valdecoxib[®] (Bextra), não representaram sucesso total devido ainda a outros e novos efeitos colaterais, como alterações da função renal (FRIESEN *et al.*, 1996; BONNER, 2002), hipertensão, desequilíbrio hidroeletrólítico (MAKAROWSKI *et al.*, 2002; RAHME *et al.*, 2002), enfartes e acidentes vasculares cerebrais e, mesmo de menor incidência, irritações gastrointestinais (WEIR *et al.*, 2002; COPELLI *et al.*, 2003; HUNT *et al.*, 2003; RAWAT ; JAIN, 2003; RUSSEL *et al.*, 2003).

Outros antiinflamatórios utilizados atuam de modo distinto dos não-esteroidais, agindo num conjunto específico de enzimas envolvidas na geração de mediadores inflamatórios. Os glicocorticóides são exemplos desta classe de antiinflamatórios, tendo uso indicado na supressão da inflamação nas doenças crônicas como lupus eritomatoso (MULIC *et al.*, 2004), artrite reumatóide (IDE ; SUZUKI, 2001), doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças alérgicas como asma brônquica (KUMAR *et al.*, 2005), rinite alérgica e urticária (BARNES, 1998).

A ação antiinflamatória dos glicocorticóides deve-se principalmente ao aumento da transcrição de proteínas antiinflamatórias como a anexina, capaz de inibir a ação da fosfolipase A₂, reduzindo, conseqüentemente, o recrutamento de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos para o foco inflamatório (EMA *et al.*, 1990; HIROHATA *et al.*, 1999; CAMACHO *et al.*, 2004; MINAMI *et al.*, 2004). Os glicocorticóides aumentam também a formação da interleucina-10, inibindo, pois, a ação de eosinófilos e linfócitos T na reação alérgica (HEIMAN *et al.*, 1997; DUFFY *et al.*, 2001). Além disso, podem reduzir a transcrição e limitar a expressão de citocinas como da interleucina-3 e 8, diminuindo a liberação de histaminas, e ainda reduzir a expressão das ciclooxigenases (SLIM *et al.*, 2002).

Desafortunadamente, pacientes em uso de tais medicamentos podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, especialmente quando altas doses da medicação e longo tempo de tratamento são requeridos. Por apresentarem tantos efeitos paralelos indesejáveis, seu uso deve ser sempre individualizado e supervisionado periodicamente (ZOO ROB ; CENDER, 1998). Pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva devem receber atenção especial, enquanto, pacientes com risco de osteoporose devem ter suas dietas suplementadas com cálcio, especialmente as mulheres na pós-menopausa. Perfuração e hemorragia gastrointestinal são efeitos colaterais graves, enquanto o uso prolongado de glicocorticóides pode ainda ocasionar distúrbios da coagulabilidade vascular (ZOO ROB ; CENDER, 1998; SILVA, 2002).

Os analgésicos centrais, conhecidos como narcóticos, são representados, entre outros, pela morfina e seus derivados, como o tramadol, o fosfato de codeína, a meperidina, o hidrocloreto de heroína, de metadona e o fentanil e são

utilizados para a terapia da dor crônica decorrentes de patologias diversas (MIRANDA ; PINARDI, 1998). A analgesia proporcionada por esse grupo envolve interações complexas com receptores opióides em diversas áreas do sistema nervoso central e periférico, promovendo a abertura dos canais de K^+ e inibindo a de canais de Ca^{++} , e com isso reduzindo a excitabilidade neural e a liberação de neurotransmissores (RANG ; DALE, 1997; KATZUNG, 2003). Apesar de sua eficácia, apresentam sérias desvantagens, como indução de depressão respiratória, dependência física e psíquica, além de tolerância farmacológica. Esta classe de drogas analgésicas atua sobre os receptores opióides endógenos (PFEFFERBAUM ; HAGBERG, 1993), presentes em estrutura espinhais e supra-espinhais (OLSON *et al.*, 1998; SATYANARAYANA *et al.*, 2004), envolvidos na ação dos compostos endógenos encefalinas, dinorfinas e endorfinas.

Na prática clínica existe uma grande procura por novas drogas na gerência de dores agudas ou crônicas, malignas ou não, associadas a processos inflamatórios ou não. Em nove países europeus, entre 2001 e 2003, demonstrou-se uma alta variabilidade nos custos desses medicamentos (DE CONNO *et al.*, 2005). Devido aos elevados gastos na produção de um novo medicamento (cerca de 350 a 500 milhões de dólares e um período de 10 a 15 anos de pesquisa), ou mesmo dos já existentes, o preço final para o consumidor é geralmente elevado.

Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica moderna foram desenvolvidos a partir de fontes naturais, sendo 25% de plantas, 13% de microrganismos e 3% de animais. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que cerca de 65 a 80% da população mundial não tem acesso ao atendimento primário de saúde e recorre à medicina

tradicional, especialmente às plantas, na procura de alívio para muitas doenças (YUNES ; CALIXTO, 2001).

Aliado á isso, a busca sempre continuada por novas drogas representa alternativa atraente para o progresso clínico, especialmente no que tange ao tratamento de doenças associadas a dor e inflamação, ou a elas propriamente ditas, garantindo por vezes avanços na qualidade e no controle de preços dos fármacos. As plantas possuem a capacidade de produzir compostos que podem provocar alterações farmacológicas nos organismos vivos. Devido a alta variedade de produtos e ainda variadas atividades farmacológicas, do ponto de vista farmacêutico, o maior interesse deriva ainda de nossa rica biodiversidade, onde inúmeras espécies carecem de estudos para busca biotecnológica de novas drogas (SIMÕES *et al.*, 2004).

Considerando as limitações supramencionadas de segurança, custos e efetividade dos fármacos antiinflamatórios e analgésicos de uso convencional, bem como os enormes prejuízos pessoais e econômico-sociais das doenças inflamatórias crônicas, ressalta-se a necessidade de alternativas atraentes na busca por novos compostos, incluindo os de origem vegetal. Para tanto, novas propostas, como a ora estabelecida, são necessárias para o desenvolvimento de drogas mais seguras e eficientes que as atualmente empregadas, seja através de seu uso como o convencional ou de modo mais atraente, como fitoterápicos.

1.3 Plantas Medicinais e Metabólitos Ativos

Desde a remota idade antiga, as plantas são utilizadas como fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem a espécie humana. Os suméricos por volta de 4000 a.C., através de escritas cuneiforme em

placas de barro, registraram o uso de plantas como remédios, incluindo o tomilho, ópio, alcaçuz e mostarda (BALBACH, 1980). Na civilização egípcia surgem os primeiros textos médicos, destacando o Papiro de Ébers, onde são encontradas cerca de oitocentas receitas e referências a mais de setecentas variações como a babosa, absinto, hortelã, mirra, dentre outras (ALMEIDA, 1993).

Para que haja uma melhor compreensão acerca da atividade terapêutica das plantas é necessário conhecer os seus metabólitos, compostos químicos formados, degradados ou simplesmente transformados por reações químicas na célula vegetal. Os chamados metabólitos secundários garantem vantagens na perpetuação da espécie e na sua sobrevivência como, por exemplo, na defesa contra herbívoros e microorganismos, proteção contra raios ultravioleta e atração de polinizadores (SIMÕES *et al.*, 2004).

Compete à Farmacognosia e outras ciências o estudo dos produtos naturais, entendidos como aqueles compostos orgânicos de origem natural, especialmente ao que se refere aos ditos metabólitos secundários. Notadamente a terapêutica moderna alcançou uma enorme gama de medicamentos com ações específicas, sobre receptores, enzimas e canais iônicos, impulsionada, sobretudo, por um conhecimento prévio e alargado dos trabalhos envolvendo a Farmacognosia e o uso de produtos naturais (YUNES ; CALIXTO, 2001; SIMÕES *et al.*, 2004).

Da variedade de metabólitos secundários existentes, será enfatizado abaixo os metabólitos mais comuns e relevantes nas plantas estudadas neste trabalho, *Tabernaemontana catharinensis*, *Serjania erecta* e *Zeyheria montana*:

Alcalóides: são bases orgânicas nitrogenadas, cíclicas, onde o nitrogênio apresenta número de oxidação negativo e, comumente, caráter alcalino. A biossíntese dos alcalóides sempre inclui pelo menos um aminoácido. Se o nitrogênio está ligado a um anel heterocíclico o composto é considerado como alcalóide verdadeiro, e caso o nitrogênio não pertença ao sistema heterocíclico é então denominado de protoalcalóide, enquanto, se o composto nitrogenado não for derivado de aminoácido, o mesmo é chamado de pseudoalcalóide (SIMÕES *et al.*, 2004).

A morfina (Figura 1), discutida acima, é um alcalóide isolado do *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae), com caracterizada ação analgésica central (TAKAYAMA, 2004).

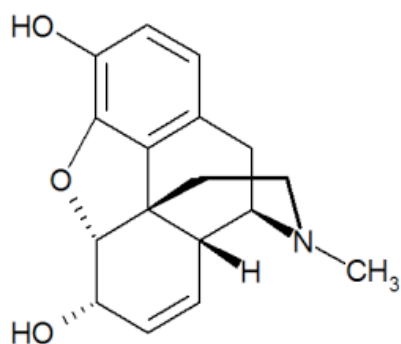


Figura 1: Estrutura química da morfina.
Fonte: MONTANARI e BOLZANI, 2001.

A capsaicina (Figura 2) é um alcalóide restrito ao gênero *Capsicum* com grande importância medicinal, com atividades antiinflamatórias, antitumorais, analgésicas e antioxidante comprovadas (PRASAD *et al.*, 2006).

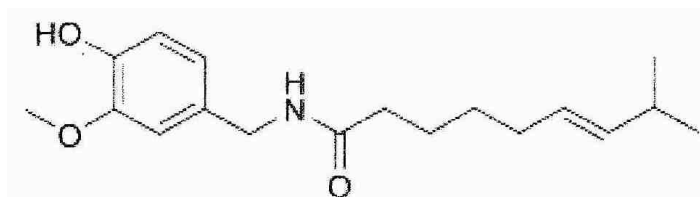


Figura 2: Estrutura química da capsaicina.

Fonte: <http://www.benbest.com/nutrceut/phytochemicals.html>

Os alcalóides indólicos possuem atividades biológicas importantes, sendo que, muitas plantas que os contêm são inclusive consideradas tóxicas. A maioria destes compostos é encontrada em três famílias: Loganiaceae, Apocynaceae e Rubiaceae, com inúmeros representantes com atividade analgésica e antiinflamatória. Dentre várias atividades comprovadas pode-se citar a contraceptiva, antitumoral, antimalárica, anti-HIV, bactericida, leishmanicida e antiinflamatória (SIMÕES *et al.*, 2004; ANDRADE *et al.*, 2005).

Flavonóides: O termo engloba um grupo de compostos polifenólicos complexos que apresenta uma estrutura comum caracterizada por dois anéis aromáticos (A e B) e um heterocíclico oxigenado (Anel C) (Figura 3). São encontrados naturalmente numa grande variedade de alimentos de origem vegetal como frutas, sementes, flores e folhas, e que fazem parte da dieta humana (YUNES ; CALIXTO, 2001)

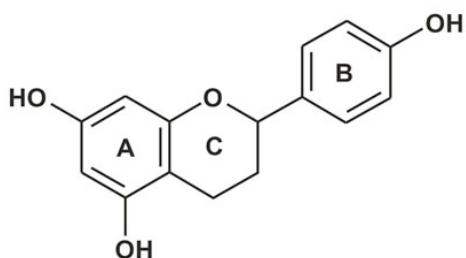


Figura 3: Estrutura química de um flavonóide típico.

Fonte:

<http://www.schulemachtzukunft2006-105.de/pix/flavonoid.ipq>

Possui uma grande variedade de efeitos biológicos, incluindo ação antibacteriana, antiviral, antioxidante, anticancerígena e antihipertensivo (KUETE *et al.*, 2007; LIMA-LANDMAN *et al.*, 2007; YE *et al.*, 2007).

A atividade antiinflamatória conferida pelos flavonóides, incluindo aqueles encontrados em chá, constituídos principalmente pela rutina e catequina, é explicada pelo seu efeito inibitório sobre o metabolismo do ácido araquidônico. De

fato, a atividade antiinflamatória conferida por alguns tipos de flavonóides se deve a inibição da produção de prostaglandina E2 (DELPORTE *et al.*; 2005; HAN *et al.*, 2005). Um estudo de RAO *et al.*, 2003 utilizando ratas demonstra que a ternatina, flavonóide isolado da *Egletes viscosa* Less, possui alta atividade antiinflamatória e antioxidante. A planta *Scutellaria radix* possui o flavonóide wogonina que atua na supressão da ciclooxygenase 2, demonstrando boa atividade antiinflamatória e analgésica (SILVA *et al.*, 2002).

Taninos: São substâncias fenólicas solúveis em água, podendo, contudo, formar complexos insolúveis em água com alcalóides e proteínas. São classificados em dois grandes grupos de acordo com a estrutura: Taninos hidrolisáveis ou condensados (Figuras 4a e 4b) (SIMÕES *et al.*, 2004).

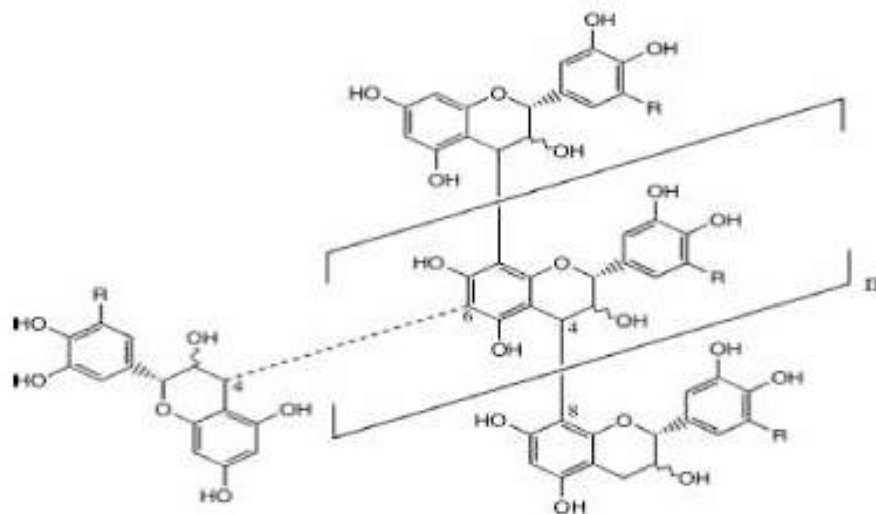


Figura 4a: Modelo estrutural típico dos taninos condensados
Fonte: VITAL *et al.*, 2004.

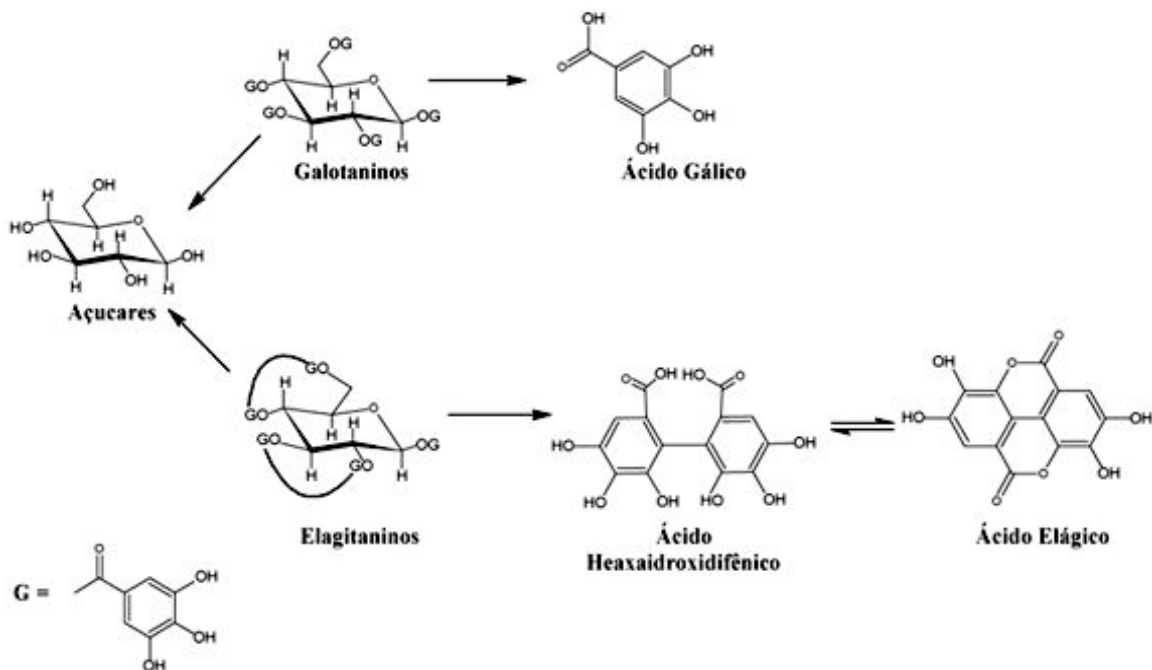


Figura 4b: Modelos estruturais típicos dos taninos hidrolisados.

Fonte: QUEIROZ *et al.*, 2002.

De acordo com ASRES *et al.*, (2006) os taninos possuem ação bactericida, fungicida, antitumoral e antiviral, podendo ajudar no processo de cicatrização, queimaduras e inflamações através da formação de uma camada protetora, complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo. Sobre o local injuriado ocorre reestruturação do epitélio e formação de novos vasos (HERRERO *et al.*, 2004; SIMÕES *et al.*, 2004; YU *et al.*, 2007).

Na medicina popular, a *Limonium brasiliense*, é utilizada no combate à processos de inflamação uterina e ovariana o que levou ao estudo de MOURA *et al.*, 1985. Neste estudo usou-se o extrato etanólico da *L. brasiliense* no teste de edema de pata induzido por carragenina, comprovando a eficácia dos taninos

presentes nas raízes da planta como inibidores do edema na dose de 250 mg/kg por via intra-peritoneal, e, portanto, como substâncias com atividade antiinflamatória.

Terpenos: são hidrocarbonetos isoméricos de fórmula geral $C_{10}H_{16}$ (Figura 5). Considerando a unidade terpênicamente tendo 10 átomos de carbono segue-se então a nomenclatura: Monoterpenos, 10 carbonos; sesquiterpenos, 15 carbonos; diterpenos, 20 carbonos e triterpenos 30 carbonos (ALLINGER *et al.*, 1978).

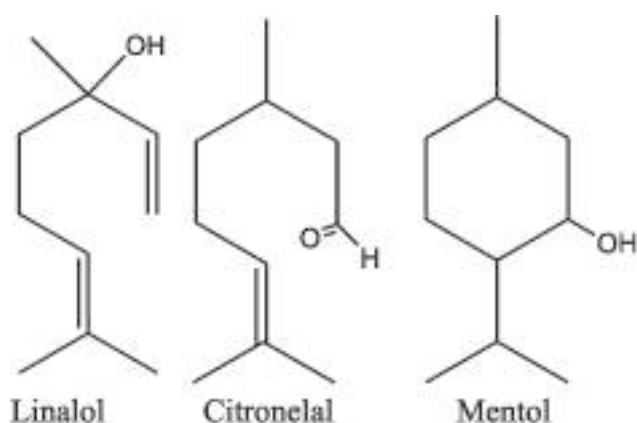


Figura 5: Estruturas químicas típicas de terpenos.

Fonte: VIEGAS JUNIOR, 2003.

Possuem ações farmacológicas tais como anestésica, analgésica, antiinflamatória, antibacteriana, anti-histamínica, antitumoral e citotóxica (OSADEB ; OKOYE, 2003; FU, *et al.*, 2005; REYES *et al.*, 2006).

A título de exemplificação, a *Commiphora molmol* Engler, conhecida popularmente como Mirra, é utilizada no tratamento de inflamações bucais, cicatrização de feridas e dores musculares e reumáticas, sendo altamente rica em terpenos e sesquiterpenos (HANUS *et al.*, 2005).

Saponinas: pertencem ao grupo dos heterosídeos, possuindo uma molécula de açúcar ligada na fração aglicona, entretanto, se caracterizam por terem suas

gliconas ligadas a açúcares que sejam diferentes da glicose (Figura 6). Possuem a característica propriedade físico-química de saponificar substâncias lipossolúveis. Suas ações farmacológicas mais comuns são a expectorante, diurética, antiinflamatória, analgésica, anti-anêmica e larvicida (CHAPAGAIN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2007; OLADIJI *et al.*, 2007; SPERONI *et al.*, 2007).

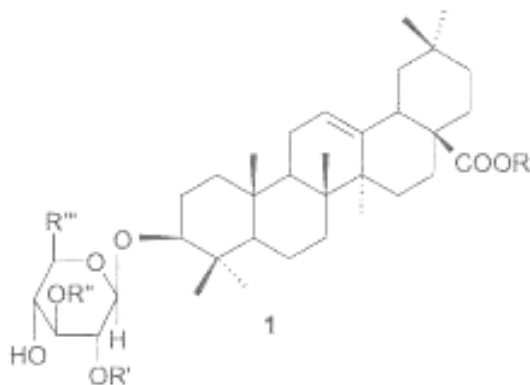


Figura 6: Estrutura química típica de uma saponina.

Fonte: NEGRI, 2005.

A alcaçuz, *Glycyrrhiza glabra* L., é uma das plantas mais comumente usadas na medicina oriental no tratamento de doenças alérgicas, distúrbios inflamatórios e úlceras gástricas. A saponina predominante é a glicerrizina, de alto poder antiinflamatório, conforme descrito no estudo de HERALD *et al.*, (2003). De acordo com SATO *et al.*, (2006) o extrato das sementes da *Aesculos turbinata* ricas em cumarinas e saponinas, inibiram a ação da ciclooxigenase em testes *in vivo* e *in vitro*, por exemplo.

1.3.1 *Tabernaemontana catharinensis*

A planta *T. catharinensis* (Figura 7) pertence à família Apocynaceae, gênero *Tabernaemontana* L., tribo *Plumeriae* Endl, seção *Peschiera* Müll.Arg, espécie *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (FLORA BRASILIENSIS, 2006). Popularmente, é conhecida como leiteiro de vaca, sendo encontrada na Argentina,

Paraguai e também no cerrado brasileiro e Bolívia (LEEUEMBERG, 1994). A planta *Tabernaemontana* é uma árvore que atinge em torno de 2 metros de altura, caracterizada pelo látex abundante em suas partes aéreas (TAESOTIKUL *et al.*, 1989). As cascas das raízes dessa espécie são usadas popularmente como antivenenos em mordedura de serpentes. Possui como sinônimas *T. affinis*, *T. hilariana* e *T. australis* (PEREIRA, 1999).

O gênero *Tabernaemontana* é conhecido pelo alto teor de alcalóides indólicos, compostos que possuem significativa atividade antiinflamatória e anti-nociceptiva, tendo comprovação em testes farmacológicos com as espécies *Tabernaemontana pandacaqui* (TAESOTIKUL *et al.*, 2003) e a *Tabernaemontana pachysiphon* (INGKANINAN *et al.*, 1999). A subfamília Apocynoideae é caracterizada por acumular grandes quantidades de glicosídeos esteroidais. Outros metabólitos secundários presentes são triterpenos e esteróides. Várias espécies ricas em alcalóides e triterpenos pertencentes à família Apocynaceae possuem efeito antiinflamatório e antinociceptivo, como demonstrado pelo extrato metanólico de folhas secas da *Alstonia macrophylla* Wall. Os alcalóides acuamidina, acuamina, acuamicina e pseudo-cuamigina isolados do extrato de sementes da *Picralima nítida* e o esteróide velotinol presente na *Mandevilla velutina*, e os flavonóides da *Mallotus peltatus* também possuem os efeitos supracitados (MENZIES *et al.*, 1998; ARUNACHALAM *et al.*, 2002; DUWIEJUA *et al.*, 2002; CHATTOPADHYAY *et al.*, 2006; MATTOS *et al.*, 2006).

Algumas das atividades farmacológicas apresentadas pelos alcalóides presentes neste gênero são: cardiotônica (vocoamina), hipoglicêmica (coronaridina), analgésica (conofaringina), antitumoral (camptotequina), entre

outras (PEREIRA, 1999). Há que se mencionar ainda a inibição do alastramento da leishmaniose e inibição da enzima acetilcolinesterase por alcalóides indólicos da *T. catharinensis*, como outros exemplos de atividades importantes (ANDRADE *et al.*, 2005; SOARES *et al.*, 2007;). O alcalóide quartenário encontrada na mesma espécie, 12 metoxi-4metilvoachalotina, possui elevada inibição da atividade letal decorrente do envenenamento ofídico por *Crotalus durissus terrificus* (BATINA *et al.*, 2000). Os triterpenos possuem atividade antimalárica (Bruceantin) (GUO *et al.*, 2005); citotóxica (GAUTHIER *et al.*, 2006) e antiinflamatória (DE FELICE *et al.*, 2006) entre outras.



Figura 7: *T. catharinensis* da coleção de plantas medicinais da Unidade de Biotecnologia da Unaerp.

Fonte: Acervo pessoal

1.3.2 *Serjania erecta*

A *S. erecta* (Figura 8) é integrante da família Sapindaceae, gênero *Serjania* Shumach, tribo *Paullinieae* Kunth, seção *Pachycoccus*, espécie *Serjania erecta*

Radlk. (FLORA BRASILIENSIS, 2007). Possui como sinónimas os nomes *Paullinia grandiflora* e *Serjania grandiflora*, sendo conhecida popularmente como cinco-folhas e timbó-do-campo (RECOR, 2007)

Típica do cerrado brasileiro, suas folhas são usadas na medicina popular para o tratamento de úlceras e infecções fúngicas (FENNER *et al.*, 2006), sendo rica em saponinas, flavonóides e taninos.

Na família Sapindaceae, espécies que possuem efeito antiinflamatório e antinociceptivo são descritas em estudos com o extrato hidroalcolóico das folhas da *Dodonaea viscosa* e da *Litchi chinensis* Gaertn (BESRA *et al.*, 1996; KHALIL *et al.*, 2006)

As saponinas encontradas em outra espécie de *Serjania*, a *S. salzmanniana*, possuem atividade antifúngica comprovada contra *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans* (EKABO *et al.*, 1996)



Figura 8: Fotografia de *S. erecta* (cinco-folhas).

Fonte: Ligia Moraes (UNAERP).

1.3.3 *Zeyheria montana*

A *Z. montana* (Figura 9) pertence à família Bignoniaceae, gênero *Zeyheria* Mart., tribo *Tecomeae* Endl., espécie *Zeyheria montana* Mart. possui a sinonímia de *Zeyhera* (FLORA BRASILIENSIS, 2007). Conhecida popularmente como bolsa-de-pastor e bucho (RECOR, 2007). É um arbusto comumente encontrado no cerrado brasileiro, especificamente na região central e sudeste do país (MACHADO *et al.*, 2006).

Dentre as espécies com a atividade antinociceptiva e antiinflamatória pertencentes à família Bignoniaceae, destacam-se a *Kigelia africana* e *Tabebuia avellanedae*, ambas ricas em flavonóides e saponinas, a *Incarvillea sinensis*, rica em alcalóides, e ainda a *Catalpa bignonioides* Walt, rica em saponinas e esteróides (DE MIRANDA *et al.*, 2001; MUNOZ-MINGARRO *et al.*, 2003; CHI *et al.*, 2005; PICERNO *et al.*, 2005).

As raízes da *Z. montana* são usadas na medicina popular para tratamento de pele (JÁCOME *et al.*, 1999) e no tratamento de tumores, sob a forma de tintura, enquanto, as folhas utilizadas para combater inflamações de modo geral (BERTONI, 2003). Esta espécie produz terpenos e flavonóides (MACHADO *et al.*, 2006).



Figura 9: Fotografia de *Z. montana*.

Fonte: Prof. Dra. Ana Maria Soares Pereira (UNAERP).

Finalmente, cumpre ressaltar que a escolha de cada uma das espécies (*T. catharinensis*, *S. erecta* e *Z. montana*), está de comum acordo com suas potenciais propriedades analgésicas e antiinflamatórias, originalidade científica e outros fatores. Neste caso, a seleção compreende a facilidade de obtenção e a ampla distribuição destas plantas no território nacional, análise da caracterização fitoquímica, tendo como premissa a presença de classes de compostos fitoquímicos conhecidamente ativos como analgésicos ou antiinflamatórios, análise do potencial analgésico/antiinflamatório de outros membros da família e gênero de plantas, bem como quanto ao seu uso popular para a atividade fim.

2 OBJETIVO

Avaliar e determinar a capacidade analgésica e antiinflamatória promovidas por extratos etanólicos provenientes das espécies vegetais selecionadas (*Tabernaemontana catharinensis*, *Serjania erecta* e *Zeyheria montana*), comuns em nossa região e Brasil, na coleção de plantas medicinais da Universidade de Ribeirão Preto, por meio de modelos animais e em esquema de dose-resposta.

Foram objetivos específicos deste trabalho:

2.1 Avaliar a atividade antinociceptiva periférica dos extratos etanólicos das plantas *Tabernaemontana catharinensis* (casca do caule), *Serjania erecta* (folhas) e *Zeyheria montana* (folhas) através do teste de contorção induzido por ácido acético em camundongos Swiss;

2.2 Avaliar a atividade antinociceptiva central do extrato etanólico proveniente da casca do caule de *Tabernaemontana catharinensis*, por meio do teste de *Hargreaves* em ratos Wistar;

2.3 Avaliar a atividade antiinflamatória do extrato etanólico proveniente da casca do caule de *Tabernaemontana catharinensis* nos testes de edema de pata de camundongo Swiss;

2.4 Prover a análise fitoquímica preliminar do extrato etanólico da casca do caule de *Tabernaemontana catharinensis* por meio de cromatografia de camada delgada (CCD).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Coleta dos vegetais e preparação dos extratos

A *T. catharinensis* foi coletada no município de Assis – SP, em julho de 1996, a *S. erecta* foi coletada em Araxá – MG, em novembro de 2005 e *Z. montana* coletada em Franca – SP, em outubro de 2005. Os extratos vegetais foram preparados a partir das folhas secas (*Serjania* e *Zeyheria*) e da casca do caule (*Tabernaemontana*) moídos de cada espécie vegetal. Utilizou-se 1kg da *Tabernaemontana* e *Zeyheria* para 2,5L e 5L de solvente (álcool etílico a 95%), respectivamente, e para a *Serjania* 200g de folhas para um litro de etanol absoluto. O material vegetal permaneceu em maceração por 24h antes de cada uma das três extrações.

Realizou-se então, para cada extração, a filtração seguida do processo de rota-evaporação do etanol, realizando-se, posteriormente à liofilização, a ressuspensão em água dos extratos vegetais das espécies descritas para a execução dos ensaios farmacológicos.

3.2 Análises Fitoquímicas

Buscando uma melhor análise das classes fitoquímicas de compostos presentes no extrato etanólico da casca do caule de *T.catharinensis* realizou-se uma cromatografia de camada delgada comparativa (CCDC) seguido de revelação adequada. Utilizou-se análise duplicada, com duas placas de sílica gel PF₂₅₄ (Aldrich), ambas com 5 X 10 cm. As fases móveis para cada protocolo foram: A) Hexano:Acetato de etila (7:3, v/v) e B) Clorofórmio:Metanol (8:2, v/v). Aplicou-se o extrato diluído às placas seguida das corridas cromatográficas em separado. As substâncias foram visualizadas sob luz ultravioleta (254 e 366 nm) (modelo UVGL-

25) e por um segundo método que compreendia a pulverização do reagente vanilina sulfúrica seguida de aquecimento (WAGNER , 1984).

3.3 Ensaio Farmacológicos

3.3.1 Animais

De acordo com os protocolos, foram utilizados camundongos Swiss machos albinos (18-25 g) ou ratos Wistar machos (150-250 g) provenientes do Biotério Central da Universidade de São Paulo – USP, do Biotério ANILAB (Paulínia-SP), ou ainda do Biotério da Universidade de Ribeirão Preto. Os animais foram devidamente mantidos em caixas de polipropileno no interior de estantes isoladoras, com oferta livre de alimentação e água, isolamento térmico, olfativo e acústico, ar filtrado, ciclo de claro/escuro de 12 horas e temperatura ambiente constante de $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Cumprido ressaltar que os procedimentos relativos aos animais estiveram em acordo com as normas estabelecidas no Manual de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório, aprovado junto à Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento. Todo o esforço foi despendido para que nenhum estresse ou dor desnecessária fosse causado aos animais de experimentação, bem como para que o menor número possível de animais fosse utilizado.

3.3.2 Avaliação da Atividade Antinociceptiva

3.3.2.1 Teste de Contorção Abdominal em camundongos

Os camundongos Swiss albinos (18-25 g), devidamente habituados, foram distribuídos entre grupos controle ($n=07$) ou experimentais ($n=07$). Os grupos experimentais foram tratados, via intraperitoneal (ip), com solução aquosa do liofilizado dos extratos etanólicos vegetais (*T. catharinensis*; *S. erecta* e *Z.*

montana) em três diferentes concentrações (37,5, 75 e 150 mg/kg, para o caso da *T. catharinensis* ou 75, 150 e 300 mg/Kg para o caso da *S. erecta* e *Z. montana*) para elaboração de curva dose-respostas. Os grupos controle foram tratados com salina (0,9%; p/v) (100 µL; ip), aspirina (100 mg/kg, por gavagem) e morfina (05 mg/kg, por via subcutânea), como abalizado pela metodologia descrita por ASONGALEM *et al.*, (2004). Após as administrações em cada um dos grupos e pausa de 60 minutos, foi administrado por via ip 0,1 mL de solução aquosa de ácido acético a 01% (v/v), agente irritante indutor da liberação de mediadores inflamatórios nociceptivos. Os animais então foram acondicionados em funis de vidro (Figura 10), mantidos em sala silenciosa para observação, e registrado, em intervalos regulares de 5 minutos, o número de contorções abdominais durante os 30 minutos subseqüentes, após a administração do agente irritante. Os resultados foram apresentados como porcentagem de atividade analgésica, como calculado pela equação:

$$\text{Porcentagem da atividade analgésica} = \frac{N - N_1}{N} \times 100$$

Onde N é a média de número de contorções do grupo controle, N₁ é a média do número de contorções do teste por grupo.



Figura 10: Avaliação da atividade antinociceptiva periférica em funis de vidro:

Teste de contorção abdominal induzido por ácido acético em camundongos Swiss.

Fonte: Acervo pessoal.

3.3.2.2 Nocicepção Térmica - “Hargreaves”

Ratos machos Wistar (200-250g), devidamente habituados, foram distribuídos entre grupos controle ($n=09$) ou experimentais ($n=09$). O tempo basal de reação animal, ou seja, os tempos de latência para retirada da pata traseira direita quando submetida a aquecimento via luz infravermelha na região plantar dos animais (Temperatura média de $55 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$) foi mensurado 01 hora antes de todos os tratamentos descritos abaixo e registrados. O grupo controle positivo, recebeu solução aquosa de morfina na dose de 5 mg/Kg (via i.p) e no grupo controle negativo solução 100 μL de salina (0,9%, v/v) (i.p). O grupo experimental foi tratado, por via intraperitoneal, com solução aquosa do liofilizado do extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinensis* em diferentes concentrações (37,5; 75, 150 mg/kg) para elaboração de curvas dose-respostas. Após as diferentes administrações, os animais foram colocados individualmente nos

compartimentos do aparelho de “Hargreaves” (Figura 11), sendo registrados os tempos de latência para retirada de pata direita, nas mesmas condições usadas na avaliação da resposta basal. Foram feitas avaliações do limiar de dor após 30, 60, 120 e 180 minutos dos diferentes tratamentos e avaliados em relação aos diferentes grupos e medidas basais. Salienta-se que os testes estão de acordo com os protocolos descritos por HARGREAVES *et al.*, (1988).

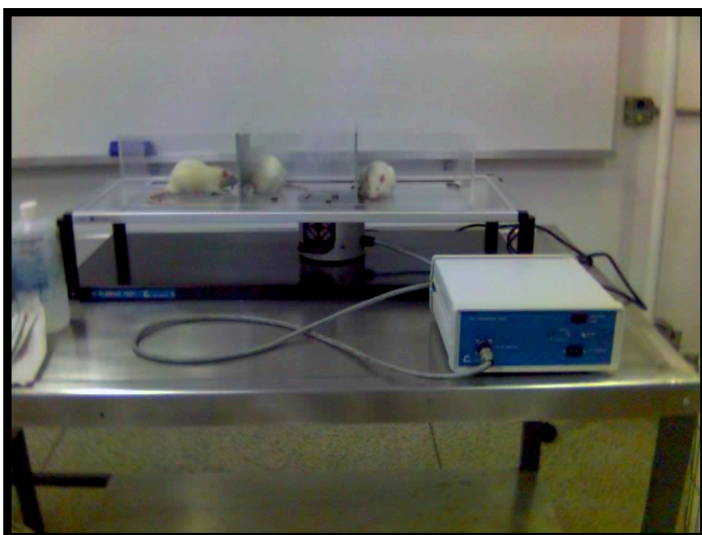


Figura 11: Avaliação da atividade antinociceptiva central: Aparelho e teste de “Hargreaves”.

Fonte: Acervo pessoal.

3.3.3 Avaliação da Atividade Antiinflamatória

3.3.3.1 Teste do Edema de pata induzido por carragenina

O teste foi realizado com dois grupos controles e três grupos experimentais, para cada qual foram distribuídos sete camundongos Swiss. A mensuração da espessura da pata traseira direita de todos os animais foi realizada previamente, sendo a pata marcada em altura definida de modo a garantir a regularidade de medida, antes da inoculação das amostras (tempo 0h) através do uso de um pletismômetro (7140, Ugo Basile, Itália) (Figura 12). Em seguida administrou-se salina 100µL (i.p) ao primeiro grupo controle (negativo), 10 mg/kg de Indometacina (i.p) no segundo grupo controle (positivo) e o extrato hidroalcolico da casca do

caule de *T. catharinensis* aos grupos experimentais nas doses 37,5 mg/kg; 75 mg/kg e 150 mg/ kg (i.p). Após uma hora de experimentação, administrou-se 50 μ L de solução aquosa de carragenina à 01% (p/v) na pata direita subplantar em cada camundongo de acordo com o método descrito por WINTER *et al.*, (1962). O volume da pata foi mensurado no pletismômetro nos tempos de 30 min, 1 h, 2h e 3h após a aplicação da carragenina. Alternativamente, os resultados também foram apresentados como porcentagem de inibição do edema de acordo com a equação: % de inibição do edema = $[(V_t - V_0)_{\text{controle}} - (V_t - V_0)_{\text{experiemntal}}] / (V_t - V_0) \times 100$, onde V_t é a média do volume para o grupo e V_0 o volume médio para cada grupo antes dos diferentes tratamentos.

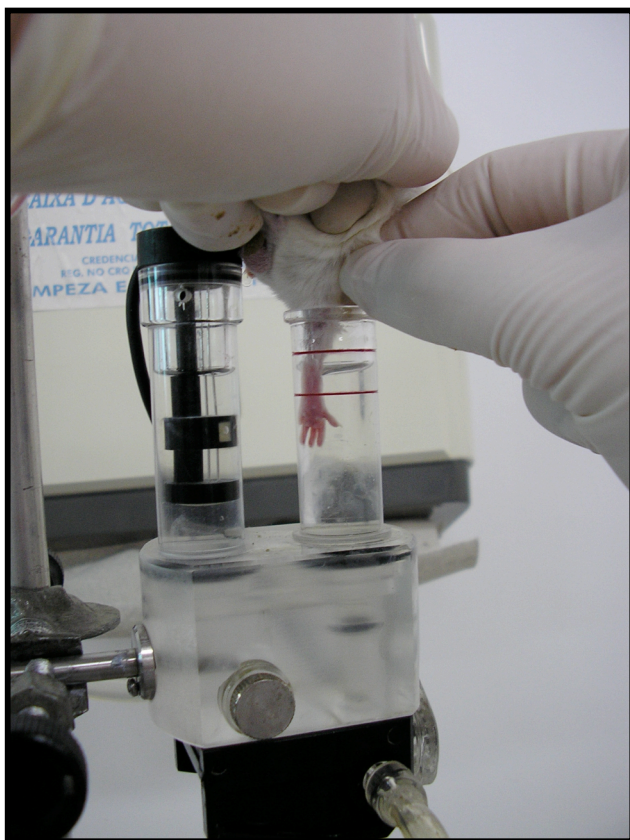


Figura 12: Avaliação da atividade antiinflamatória: Teste de edema de pata induzido por carragenina em camundongos Swiss.

Fonte: Acervo pessoal.

3.4 Análise estatística dos dados

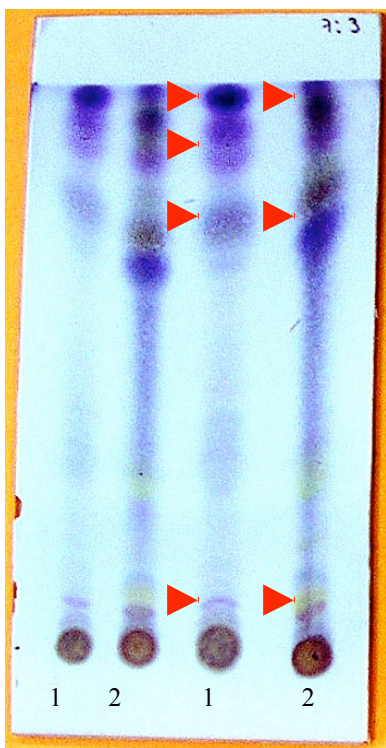
A análise estatística dos dados foi feita pelo Teste t de *Student* ou ainda pelo teste de t de *Student* seguido de ANOVA, sendo considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como apresentado na Figura 13, os números 1 e 2, das placas de cromatografia de camada delgada comparativa, representam amostras respectivamente da *T. catharinensis* e da *S. erecta*. As análises fitoquímicas preliminares mostram que a *T. catharinensis* é rica em alcalóides e terpenos, não aparecendo na revelação nenhum desses compostos na amostra da *S. erecta*. Como salientado ainda na sessão introdutória, estes compostos estão normalmente presentes em plantas com atividade antiinflamatória e analgésica, sendo em muitos dos casos os princípios ativos majoritários para estas atividades fim (OSADEB ; OKAYE, 2003; TAESOTIKUL *et al.*, 2003; SIMÕES *et al.*, 2004). Outras classes fitoquímicas normalmente apontadas como antiinflamatórios ou analgésicos como flavonóides e taninos não foram encontradas no extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinensis*.(Figura 1). Estas análises fitoquímicas preliminares serão de grande valia no isolamento do composto ativo, uma vez que norteará as estratégias de purificação cromatográfica futuras.

A) Hexano: Acetato de etila (7:3)

B) Clorofórmio: Metanol (8:2)



Azul/amarelo: Alcalóides

Roxo/Lilás: Terpenos

Figura 13: Faixa 1: *T. catharinensis* e Faixa 2: *S. erecta*. As setas na placa A indicam os alcalóides (Azul/amarelo) e os terpenos (roxo/lilás) nas setas da placa B encontrados no extrato etanólico de *T. catharinensis*. Estes metabólitos não foram encontrados em *S. erecta*. Pesquisas para outros metabólitos, como flavonóides, taninos ou saponinas revelaram-se negativas.

Tabela 1: Análises fitoquímicas preliminares do extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinensis*.

Metabólitos secundários	Extrato Etanólico <i>T.catharinensis</i>
Alcalóides	+
Terpenos	+
Flavonóides	-
Saponinas	-
Taninos	-

(+) positivo e (-) negativo

Atualmente existe uma busca crescente por novas drogas analgésicas e antiinflamatórias, seja motivada por distorções na efetividade do arsenal atualmente empregado, seja pelos altos custos envolvendo o desenvolvimento e produção de medicamentos (YUNES ; CALIXTO, 2001; SIMÕES *et al.*, 2004). A pesquisa por tais drogas pode, em alguns casos, representar grandes avanços e alívio nas patologias que envolvem dor e inflamação, como cefaléias, mialgia, artrites, reumatismos e uma gama variada de tantas outras doenças agudas e crônicas, muito embora para maioria dos casos, não corrijam efetivamente a causa do problema (CAPASSO ; LOIZZO, 2000; IDE ; SUZUKI, 2001; DE CONNO *et al.*, 2005).

A exploração de nossa enorme biodiversidade precisa ser efetivamente posta em prática, e neste contexto, pode revelar um grande somatório de drogas úteis, de diferentes naturezas químicas, mecanismos de ação e fontes biológicas, comercializadas na forma convencional ou ainda como fitoterápicos (SIMÕES *et al.*, 2004). Com efeito, as novas drogas poderão ser mais eficientes, potentes, seguras e baratas que as atualmente empregadas (YUNES ; CALIXTO, 2001). A correção dos efeitos colaterais, especialmente aqueles que envolvem a dependência farmacológica para alguns analgésicos, bem como a redução de custos e aumento de potência, poderá ser empenhada ainda pela modificação de estruturas químicas já conhecidas ou ainda pela triagem de novas drogas de diferentes origens biológicas, como ora proposto para o caso das plantas estudadas (KUMAR *et al.*, 2005; ELI, 2006).

O uso de modelos experimentais animais é usualmente indispensável às análises de novas drogas com atividades farmacológicas. Na avaliação de

nocicepção periférica ou central, os testes de contorção induzido por ácido acético e “Hargreaves”, respectivamente, são comumente utilizados, devido a facilidade relativa de execução. No caso do teste de contorção, o ácido acético promove a liberação de ácido araquidônico via ciclooxygenases, sendo então, a biossíntese conseqüente de prostaglandinas, o efetor principal do mecanismo de dor (FRANZOTTI *et al.*, 2002). O método de “Hargreaves” tem sido considerado um dos mais adequados na análise de analgesia central. A validade deste método tem sido demonstrada, uma vez ser possível inclusive a observação de nocicepção em animais que tenham sido acometidos de paralisia motora (PLUMMER *et al.*, 1991).

Dos extratos avaliados, a *T. catharinensis* (Tabela 2) foi a que se mostrou mais efetiva, em comparação com os extratos de *S. erecta* e *Z. montana*, ou mesmo a aspirina, no que se refere a atividade analgésica periférica analisada pelo teste de contorção (Tabelas 3 e 4, respectivamente). O efeito antinociceptivo observado para *T. catharinensis*, nos testes de contorção, se mostrou dose-dependente ($r = -0.88$, $p < 0.01$), tendo sido observado atividade de antinocicepção para as três doses ensaiadas, 37.5 mg/Kg (40.97%), 75 mg/Kg (77.70%) and 150 mg/Kg (88.98%) (Tabela 2). Este resultado motivou as análises fitoquímicas descritas acima, bem como, os demais testes farmacológicos executados neste trabalho, muito embora atualmente, se continuem os demais experimentos com *S. erecta* e *Z. montana*, que também demonstraram certa potencialidade analgésica (inibição de cerca de 40% do número de contorções, na dose de 300 mg/kg) (Tabelas 3 e 4). As atividades observadas parecem estar ligadas a inibição da biossíntese de prostaglandinas.

Tabela 2: Efeito antinociceptivo periférico do extrato *T. catharinensis.*, aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Numero de animais	Number de contorções (30min.)	% Inibição
Controle Ác. Acético (1%)	00	07	81.13 ± 16.74	0.00%
Extrato	37.5	07	47.90 ± 6.83*	40.97%
Extrato	75	07	18.09 ± 6.83 *	77.70%
Extrato	150	07	8.94 ± 6.51*	88.98%
Aspirina	100	07	37.66 ± 13.18*	54.93%
Morfina	5	07	2,43 ± 2,16*	97,01%

Tabela representativa de uma série de três experimentos independentes. *p<0,05 (Teste *t de Student*).

Tabela 3: Efeito antinociceptivo periférico do extrato *S. erecta*, aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Numero de animais	Number de contorções (30min.)	% Inibição
Controle Ác. Acético (1%)	00	07	54,47 ± 0,95	0.00%
Extrato	75	07	59,33 ± 25,60	12,69%
Extrato	150	07	47,50 ± 10,39	15,83%
Extrato	300	07	29,31 ± 18,89*	45,92%
Aspirina	100	07	40,52 ± 6,97*	25,52%
Morfina	5	07	9,33 ± 2,89*	82,80%

Tabela representativa de uma série de três experimentos independentes. *p<0,05 (Teste *t de Student*).

Tabela 4: Efeito antinociceptivo periférico do extrato *Z. montana*, aspirina e morfina no teste de contorção induzido por ácido acético.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Numero de animais	Number de contorções (30min.)	% Inibição
Controle Ác. Acético (1%)	00	07	72,28 ± 1,14	0.00%
Extrato	75	07	41,38 ± 9,11*	42,62%
Extrato	150	07	43,23 ± 7,63*	40,08%
Extrato	300	07	42,67 ± 8,14*	40,89%
Aspirina	100	07	51,91 ± 8,03*	28,16%
Morfina	5	07	4,33 ± 1,53*	93,98%

Tabela representativa de uma série de três experimentos independentes. *p<0,05 (Teste *t de Student*).

Em relação à avaliação da atividade antinociceptiva central para a *T. catharinensis* os resultados estão representados na tabela 5.

Tabela 5: Efeito analgésico central do extrato *T. catharinensis* e morfina na indução de dor por “Hargreaves”.

Tratamento	Dose(mg/kg)	Período de latência (s)						
		0 h	0.5 h	01 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0
Controle	00	11.43±0.71	10.23±0.20	8.80±2.05	7.27±1.32	9.07±1.05	10.58±1.76	9.12±2.45
Extrato	37.5	10.10±0.19	15.,63±2.73*	13.58±2.43*	10.30±0.55*	9.07±2.36	9.77±0.61	7.87±1.30
Extrato	75	13.05±0.32	14.30±0.64*	15.,17±0.35*	15.,73±1.61*	15.,04±1.47*	12.23±1.30*	10.04±3.57
Extrat0	150	12.00±2.92	13.27±2.85*	16.06±2.61*	15.,43±2.03*	13.73±2.03*	12.03±2.01*	10.04±1.03
Morfina	05	12.57±1.06	16.37±1.05*	19.47±1.45*	17.33±1.47*	14.83±1.47*	13.33±1.56*	11.10±1.70

Tabela representativa de uma série de três experimentos independentes. *p<0,05 (Teste *t* de Student seguido de ANOVA).

Como mencionado acima, o teste de “Hargreaves” é um modelo de experimentação para analgesia central. De acordo com a tabela 5, podemos observar que as três doses do extrato de *T. catharinensis* também induz analgesia central, além da periférica já observada na tabela 2. A maior atividade observada aconteceu com a morfina no tempo de observação de 1 hora. O ápice da atividade analgésica para os extratos foi alcançado entre 1 hora e 1 hora e meia, período em que os animais demonstraram maior resistência ao estímulo doloroso. Este ápice foi alcançado na dose de 150 mg/kg, em que o tempo de latência da retirada de pata é quase o dobro do grupo controle. A tabela 5 mostra uma queda de atividade protetora para extratos e morfina com o passar do tempo, o que de acordo com a literatura é natural devido a sensibilização dos animais (DAR, *et al.*, 2005, ELHAZABI *et al.*, 2006). Os resultados de controles, morfina e média dos tempos basais foram bastante semelhantes àqueles descritos na literatura

(IWALEWA *et al.*, 2003; DAR, *et al.*, 2005). Assim, além do efeito inibitório na biossíntese de prostaglandinas, o extrato de *T. catharinensis* parece apresentar um mecanismo complementar de analgesia central.

Para a análise da atividade antiinflamatória, utilizou-se o teste de edema de pata em camundongos, que se mostra bastante comum em análises deste tipo de atividade com plantas medicinais (OSADEB ; OKOYE, 2003; TAESOTIKUL *et al.*, 2003; PANTHOG *et al.*, 2004). Os resultados são sumarizados na tabela 6:

Tabela 6: Efeito antiinflamatório do extrato *T. catharinensis* e indometacina no teste de indução de edema por carragenina em valores absolutos e porcentagem de inibição.

Tratamento	Dose (mg/kg)	volume da pata direita traseira(mL)				
		0h	0.5h	1h	2h	3h
Controle	00	0.131 ± 0.00	0.049 ± 0.002	0.059 ± 0.001	0.079 ± 0.002	0.120 ± 0.018
Extract	37.5	0.133 ± 0.002	0.050 ± 0.013 (16.17%)	0.060 ± 0.009 (22.94%)	0.083 ± 0.002 (26.13%)	0.082 ± 0.010* (30.35%)
Extract	75	0.131 ± 0.001	0.045 ± 0.007 (20.47%)	0.055 ± 0.012 (26.84%)	0.083 ± 0.003 (29.38%)	0.069 ± 0.017* (34.46%)
Extract	150	0.135 ± 0.004	0.047 ± 0.001 (25.13%)	0.061 ± 0.002 (28.40%)	0.087 ± 0.004* (42.38%)	0.078 ± 0.010* (56.42%)
Indometacina	10	0.131 ± 0.006	0.047 ± 0.005 (27.17%)	0.063 ± 0.009 (28.34%)	0.075 ± 0.003* (47.40%)	0.062 ± 0.011* (65.89%)

Tabela representativa de uma série de três experimentos independentes. *p<0,05 (Teste *t* de Student seguido de ANOVA).

A atividade antiinflamatória do extrato etanólico de *T. catharinensis* foi observada nas três doses ensaiadas. A maior atividade antiinflamatória foi observada na dose de 150 mg/kg (3 horas), com redução do edema de pata de até 56,42% em relação ao grupo controle. O efeito foi menor que da indometacina, cerca de 66% (3 horas). O teste de edema de pata induzido por carragenina é um processo bifásico (VINEGAR *et al.*, 1969). A fase inicial ocorrida na primeira hora é atribuída a liberação de histamina e serotonina. A segunda fase de edema, posterior a primeira hora, é mediado pela liberação de prostaglandinas, proteases e enzimas lisosomais (CRUNCKHON, ; MEACOCK, 1971; VINEGAR *et al.*; 1969).

Embora possamos notar uma inibição do edema agudo na primeira hora, o ápice de atividade antiinflamatória promovido pelo extrato de *T. catharinensis* ocorre na terceira hora, sugerindo uma prevalência da inibição da produção de prostaglandinas como parte principal do mecanismo farmacológico exercido pelo referido extrato.

Embora difícil a comparação da potência, o extrato de *T. catharinenses* apresenta uma efetividade relativamente satisfatória em relação a uma série comum de outros extratos apresentados na literatura (TITA *et al.*, 2001; NETO *et al.*, 2005; UDDIN *et al.*, 2005). Brevemente, não é incomum que as doses de extrato utilizadas nos experimentos sejam em geral maiores de 300 mg/kg, enquanto aquelas utilizadas para *T. catharinensis* foram iguais ou menores que 150 mg/kg de animal. Cumpre ressaltar que a *T. catharinenses* inibiu em até 88,98% as contorções induzidas por ácido acético, na dose de 150 mg/Kg. Os controles, de modo geral, repetiram os valores de literatura (IWALEWA *et al.*, 2003; ASONGALEM *et al.*, 2004).

Nos testes de contorção abdominal, edema de pata e “Hargreaves” de ASONGALEM *et al.*, (2004) o extrato de *Erigeron floribundus* foi ensaiado nas doses de 50, 100, 200, 400 e 800 mg/kg. Neste estudo a maior porcentagem de inibição para o teste de contorção abdominal foi na dose de 800 mg/kg com inibição de 63.56%, em contraste com a *T.catharinensis* que na dose de 150 mg/kg, que atingiu maior porcentagem de inibição (88,98%). No estudo de DONGMO *et al.*, (2005) alcançou-se 76,40% de inibição para contorção abdominal com uma fração butanóica da *Acácia pennata* na dose de 400 mg/kg. Isto demonstra, pelo menos do ponto de vista semi-comparativo a alta potencialidade

da *T. catharinensis* em inibir as prostaglandinas liberadas por indução do ácido acético (NETO *et al.*, 2005). No entanto, também existem inúmeros exemplos de extratos de plantas com efeitos em dosagens menores ou iguais às aquelas utilizadas para *T. catharinensis*. Por exemplo, ZAKARIA *et al.*, (2006) demonstraram que o extrato clorofórmico de *Solanum nigrum* nas doses de 20, 100 e 200 mg/kg apresentou efeito analgésico dose-dependente e bastante satisfatório.

Seguindo-se o mesmo raciocínio para a analgesia central, o trabalho de DAR *et al.*, (2005) mostra que o extrato metanólico de *Bombax ceiba*, na dose de 100 mg/kg, promoveu grande aumento da latência de retirada da pata, também com uma hora e meia de avaliação no teste de “Hargreaves”. No mesmo tipo de teste, de acordo com ELHABAZI, *et al.*, (2006) o extrato aquoso de *Thymus broussonetti* nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg promoveu grande aumento de latência após uma hora de avaliação na dose de 300 mg/kg. Nos estudos de RATNASOORIYA *et al.*, (2005), para se alcançar resultados semelhantes foram usadas doses de extrato aquoso de *Crinum bulbispermum* na ordem de 1000, 1500 e 3000 mg/kg. Há ainda estudos como de NETO *et al.*, (2005), em que o extrato hidroalcolico da *Pfaffia glomerata* foi analisada com relação aos seus efeitos analgésicos nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg com os testes de contorção abdominal e placa quente. No teste de contorção abdominal o efeito do extrato da *P. glomerata* foi doses dependentes, atingindo 74% de inibição, entretanto, mostrou-se inativo como promotor de analgesia central.

Em comparação com o efeito antiinflamatório de outros extratos de plantas descritos, a *T. catharinensis* também aponta para uma efetividade relativamente

satisfatória (TAESOTIKUL *et al.*, 2003; ASONGALEM *et al.*, 2004; NETO *et al.*, 2005).

VASUDEVAN *et al.*, (2007) realizaram experimento com extrato etanólico de *Thespesia populnea* para o teste de edema de pata induzido por carragenina nas doses 100, 200 e 400mg/kg. Neste trabalho foi reportada uma redução dose dependente do edema que se observa em todas as doses e em todos os tempos de observação, com predominância da fase tardia (3 horas), onde o efeito antiinflamatório na dose de 400 mg/kg atinge o seu máximo. Ainda em nível de exemplificação, o extrato aquoso de *Erigeron floribundus* foi analisado nas doses de 50, 100, 200, 400 e 800 mg/kg e demonstrou possuir atividade antiinflamatória dose-dependente no teste de edema de pata em ratos. A dose de 800 mg/kg apresentou efeito comparável ao da indometacina.

Finalmente, podemos especular que o processo de extração se mostrou satisfatório, especialmente para o caso da *T. catharinesis*, uma vez que foi observada uma boa atividade farmacológica para o extrato nos modelos experimentais utilizados e para as doses ensaiadas, além, de o mesmo estar provido de classes de compostos fitoquímicos com reconhecida atividade antiinflamatória e analgésica, como terpenos e alcalóides, provavelmente os agentes responsáveis pelas atividades farmacológicas observadas. Apesar de impossível estabelecer uma correlação definitiva, é correto supor que as atividades analgésicas e antiinflamatórias observadas para o extrato da casca de caule de *T. catharinesis*, associada aos seus efeitos inibitórios da letalidade e miotoxicidade, possam justificar o uso da planta como um anti-veneno nos acidentes ofídicos no Brasil e em outros países da América do Sul.

5.0 CONCLUSÃO

As conclusões deste trabalho são:

1) Os extratos etanólicos de *T. catharinensis* (casca do caule); *S. erecta* (folhas) e *Z. montana* (folhas) se mostraram efetivos como agentes antinociceptivos periféricos. Destaca-se aqui, a atividade analgésica obtida com as três diferentes dosagens do extrato de *T. catharinensis*, para o qual a atividade se mostrou dose- dependente. O extrato inibiu em até 88,98% o número de contorções induzidas por ácido acético, dentro dos 30 minutos de observação;

2) O extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinesis* também se mostrou efetivo como um agente antinociceptivo central, no teste de “Hargreaves”. O ápice da atividade analgésica foi alcançado entre 1 hora e 1 hora e meia, na dose de 150 mg/kg, em que o tempo de latência da retirada de pata foi o dobro daquele apresentado pelos animais do grupo controle;

3) O extrato etanólico da casca do caule de *T. catharinesis* ainda se mostrou efetivo como um agente antiinflamatório, reduzindo o edema de pata em camundongos induzido por carregenina em até 56%;

rica em alcalóides e terpenos, compostos normalmente presentes em plantas com atividade antiinflamatória e analgésica, sendo que estas análises preliminares serão de grande valia no isolamento do composto ativo, provavelmente um alcalóide ou terpeno, ou ainda uma mistura dos mesmos;

5) Considerando as limitações dos antiinflamatórios e analgésicos atuais, bem como os enormes prejuízos pessoais e econômico-sociais das doenças inflamatórias crônicas, novas propostas, como a ora estabelecida, são necessárias

na tentativa do desenvolvimento de drogas mais seguras e eficientes que as atualmente empregadas, seja através de seu uso como o convencional ou de modo mais atraente, como fitoterápicos.

6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLINGER, N. L.; et al. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC. 1978.

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

ANDRADE, M. T.; et al. Indole alkaloids from *Tabernaemontana australis* (Muell. Arg) Miers that inhibit acetylcholinesterase enzyme. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 4092 – 4095, jun. 2005.

ARUNACHALAM, G.; et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Alstonia macrophylla* Wall ex A. DC. leaf extract. **Phytomedicine: International journal of phytotherapy and phytopharmacology**, Jena, v. 9, n. 7, p. 632 – 635, oct. 2002.

ASONGALEM, E. A.; et al. Analgesic and antiinflammatory activities of *Erigeron floribundus*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 91, n. 2 – 3, p. 301 – 308, apr. 2004.

ASRES, K.; MAZUMDER, A.; BUCAR, F. Antibacterial and antifungal activities of extracts of *Combretum molle*. **Ethiopian Medical Journal**, Addis Ababa, v. 44, n. 3, p. 269-277, jul. 2006.

BALBACH, A. **A flora nacional na medicina doméstica**. São Paulo: a edificação do lar. 1980.

BARNES, J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. **Clinical Science (1979)**, London, v. 94, n. 6, p. 557-572, jun. 1998.

BATINA, M. F. C.; et al. Inhibition of the lethal and myotoxic activities of *Crotalus durissus terrificus* venom by *Tabernaemontana catharinensis*: Identification of one of the active components. **Planta médica**, Stuttgart, v. 66, n. 5, p. 424 – 428, 2000.

BERTONI, B. W. **Propagação, variabilidade genética e química da *Zeyheria montana* Mart.** 2003. 179 f. Tese (Doutorado em Agronomia/Genética e Melhoramento de Plantas). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

BESRA, S. E.; SHARMA, R. M.; GOMES, A. Antiinflammatory effect of petroleum ether extract of leaves of *Litchi chinensis* Gaertn. (Sapindaceae). **Journal Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 54, n. 1, p. 1 – 6, oct. 1996.

BONNER, G. F. Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 97, n. 4, p. 783 – 785, apr. 2002.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo: Patologia geral básica**. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000.

CAILLIET, R. **Dor: mecanismos e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 1999.

CAMACHO, M.; et al. Modification of prostanoid secretion in endothelial cells by amphotericin B acting synergistically with interleukin-1 Beta: possible explanation of proinflammatory effects. **The Journal of Infectious Diseases**, New York, v. 190, n. 5, p. 1026-1032, 2004.

CAPASSO, A.; LOIZZO, A. Clonidine-induced antinociception and locomotor hypoactivity are reduced by dexamethasone in mice. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 53, n. 3, p. 351-360, mar. 2000.

CHAPAGAIN, B. P.; SAHARAN, V.; WIESMAN, Z. Larvicidal activity of saponins from *Balanites aegyptiaca* callus against *Aedes aegypti* mosquito. **Bioresource technology**, Essex, v. 10, apr. 2007.

CHATTOPADHYAY, D.; et al. Dose-dependent therapeutic antiinfectives from ethnomedicines of bay islands. **Chemotherapy**, Basel, v. 52, n. 3, p. 151- 157, apr. 2006.

CHI, Y. M.; et al. Pharmacological study on the novel antinociceptive agent, a novel monoterpene alkaloid from *Incarvillea sinensis*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 28, n. 10, p. 1989 – 1991, 2005.

COPELLI, G.; et al. Gastric effects of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, in the rat. **Digestive and Liver Disease**, Milan, v. 36, p. 265 - 270, 2003.

CRUNCKHON, P.; MEACOCK, S. E. R. Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenan. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 42, p. 392 – 402, jul. 1971.

DAR, A.; et al. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: The structure activity relationship. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 28, n. 4, p. 596 – 600, 2005.

DAVID, C., LLOYD, J. **Reumatologia para fisioterapeutas**. São Paulo: Editorial premier, 2001.

DE CONNO, F.; RIPAMONTI, C.; BRUNELLI, C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: Are we killing off morphine? **Palliative medicine**, London, v. 19, n. 3, p. 179 – 184, apr. 2005.

DE FELICE, A.; et al. New polyhydroxylated triterpenes and anti-inflammatory activity of *Salvia hierosolymitana*. **Planta Médica**, Stuttgart, v. 7, p. 643 – 649, 2006.

DELPORTE, C.; et al. Analgesic-antiinflammatory properties of *Proustia pyrifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 99, n. 1, p. 119-124, may, 2005.

DE MIRANDA, F. G.; et al. Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *Tabebuia avellanedae* Lor. ex Griseb. inner bark aqueous extract. **BMC Pharmacology**, London, v. 13, p. 1- 6, sep. 2001.

DONGMO, A. B.; NGUELEFACK, T.; DUBOIS – LACAILLE, M. A. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Acácia pennata* wild (Mimosaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 98, n. 1 – 2, p. 201 – 206, apr. 2005.

DUFFY, J. C.; DARDEN, J. C.; ROSTRON, C. Design, synthesis and biological testing of a novel series of anti-inflammatory drugs. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 53, n. 11, p. 1505-1514, nov. 2001.

DUWIEJUA, M.; WOODE, E.; OBIRI, D. D. Pseudo-akuammigine, an alkaloid from *Picralima nitida* seeds, has anti-inflammatory and analgesic actions in rats. **Journal Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 81, n. 1, p. 73 – 79, jun. 2002.

EKABO, O. A.; et al. Antifungal and molluscicidal saponins from *Serjania salzmanniana*. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 59, n. 4, p. 431 – 435, apr. 1996.

ELI, R. *Ginkgo biloba*, may significantly reduce gastrointestinal pain: it may also reduce the risk of stomach cancer that is associated with the wide-spread use of proton pump inhibitors. **Medical Hypotheses**, Penrith, v. 66, n. 6, p. 1244, feb. 2006.

ELHABAZI, K.; et al. Study on the antinociceptive effects of *Thymus broussonetii* Boiss extracts in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 107, n. 3, p. 406 - 411, apr. 2006.

EMA, H.; et al. Target cells for granulocyte colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5 in differentiation pathways of neutrophils and eosinophils. **Blood**, New York, v. 76, n. 10, p. 1956 -1961, nov.1990.

FENNER, R.; et al. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Brazilian journal of pharmaceutical sciences**, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 369 – 394, jun. / set. 2006.

FLORA BRASILIENSIS – a obra. Disponível em: <
http://florabrasiliensis.cria.org.br/search?taxon_id=5946> Acesso em: 20/03/2007.

FLORA BRASILIENSIS – a obra. Disponível em: <
http://florabrasiliensis.cria.org.br/search?taxon_id=17884> Acesso em: 20/03/2007.

FLORA BRASILIENSIS – a obra. Disponível em: <
http://florabrasiliensis.cria.org.br/search?taxon_id=10417> Acesso em:20/03/ 2007.

FRANZOTTI, E. M.; et al. Anti-inflammatory, analgesic and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 72, n. 1 – 2, p. 273 – 278, sep. 2002.

FRIESEN, R. W.; et al. Novel 1,2-Diarylcyclobutenes: selective and orally active COX-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, New York, v. 22, n. 6, p. 2677 – 2682, 1996.

FU, L.; et al. Three new triterpenes from *Nerium oleander* and Biological activity of the isolated compounds. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 68, n. 2, p. 198 - 206, feb. 2005.

GAUTHIER, C; et al. Glycosidation of lupane-type triterpenoids as potent in vitro cytotoxic agents. **Bioorganic & Medicinal chemistry**, Oxford, v. 14, n. 19, p. 6713 – 6725, oct. 2006.

GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996.

GUO, Z.; et al. Synthesis of A/B-ring partial analogs of bruceantin as potential antimalarial agents. **Medicinal Chemistry**, New York, v. 1, n. 1, p. 3 -11, jan. 2005.

HAN, C. K.; et al. Inhibition of prostaglandin production by a structurally-optimized flavonoid derivate, 2',4', 7-trimethoxyflavone and cellular action mechanism. **Biological & Pharmaceutical. Bulletin**, Tokyo, v. 28, n. 8, p. 1366 -1370, aug. 2005.

HARGREAVES, K.,et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. **Pain**, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 77 - 88, jan. 1988.

HANUS, L. O.; et al. Myrrh – *Commiphora* chemistry. **Biomedical papers of the medical faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, Olomouc, v. 149, n. 1, p. 3 – 27, jun. 2005.

HEIMAN, A. S.; et al. New steroidal anti-inflammatory antedugs: Methyl 3,20-dioxo-9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-16 α -carboxylate and methyl 21-acetyloxy-3,20-dioxo-11 β ,17 α -dihydroxy-9 α -fluoro-1,4-pregnadiene-16 α -carboxylate. **Steroids**, San Francisco, v. 62, n. 6, p. 491 - 99, jun.1997.

HERALD, A.; et al. Antioxidant properties of some hydroalcoholic plant extracts with antiinflammatory activity. **Roumanian archives of microbiology and immunology**, Bucarest, v. 62, n. 3 – 4, p. 217 – 227. jul – dec. 2003.

HERRERO, U. L.; CHAVES, O. E.; TAMAYO, C. G. In vitro antiviral activity of *Chamaecrista nictitans* (Fabaceae) against herpes simplex virus: biological

characterization of mechanisms of action. **Revista de Biologia Tropical**, San Jose, v. 52, n. 3, p. 807 – 816, sep. 2004.

HIROHATA, S.; et al. Inhibition of human B cell activation by a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug, indometacin famesil. **Immunopharmacology**, New York, v. 44, n. 3, p. 245 – 254, nov. 1999.

HUNT, R. H.; et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor Etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. **The American journal of Gastroenterology**, New York, v. 98, n. 8, p. 1725 -1733. aug, 2003.

IDE, M.; SUZUKI, Y. Drug therapy for osteoporosis associated with rheumatoid arthritis. **Clinical Calcium**, Osaka – shi, v. 11, n. 5, p. 638 - 642. may, 2001.

INGKANINAN, K.; et al. Isolation of opioid-active compounds from *Tabernaemontana pachysiphon* leaves. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 51, n. 12, p. 1441 – 1446, dec.1999.

IWALEWA, E. O.;IWALELEWA, O. J.; ADEBOYE, J. O. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory effects of methanol, chloroform and ether extracts of *Vernonia cinerea* less leaf. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 86, n. 2 – 3, p. 229 – 234, jun. 2003.

JÁCOME, R. L. R. P.; et al. Análise de naftoquinonas em extratos brutos de raízes de *Zeyheria Montana* M. (bolsa de pastor). **Química Nova**, São Paulo, v. 22, n. 2, mar./ apr.1999

KHALIL, N. M.; SPEROTTO. J. S.; MANFRON, M. P. Antiinflammatory activity and acute toxicity of *Dodonaea viscosa*. **Fitoterapia**, Milano, v. 77, n. 6. p. 478 – 480, aug. 2006.

KATZUNG, B. G.; **Farmacologia básica e clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003.

KATO, M.; et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London,. v. 53, n. 12, p. 1679 - 1685, dec. 2001.

KUETE, V.; et al. Antimicrobial activity of the methanolic extract, fractions and four flavonoids from the twigs of *Dorstenia angusticornis* Engl. (Moraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 112, n. 2, p. 271 – 277, jun. 2007.

KUMAR, L.; RAJPUT, N.; MAJUMDAR, S. Nitric Oxide Metabolites in induced sputum; A Noninvasive marker of airway inflammation in asthma. **Indian Pediatrics**, New Delhi, v. 42, n. 4, p. 329-337, apr. 2005.

LEEUWEMBERG, A. J. M. A revision of *Tabernaemontana*. The new world species and Stemmadenia. **Kew, The Royal Botanic Gardens**, London, v. 2, 442p. 1994.

LI, Y.; et al. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla*. **Phytotherapy Research**, London, v. 21, n. 5, p. 466 – 470, may, 2007.

LIMA-LANDMAN, M. T.; et al. Antihypertensive effect of a standardized aqueous extract of *Cecropia glaziovii* Sneth in rats: An in vivo approach to the hypotensive mechanism. **Phytomedicine: International journal of phytotherapy and phytopharmacology**, Jena, v. 14, n. 5, p. 314 – 320, may, 2007.

MACHADO, S. R.; GREGÓRIO, E. A.; GUIMARÃES, E. Ovary peltate Trichomes of *Zeyheria montana* (Bignoniaceae); Developmental ultrastructure and secretion in relation to function. **Annals of Botany**, London, v. 97, n. 3, p. 357 – 369, mar. 2006.

MAKAROWSKI, W.; et al. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. **Osteorthritis and Cartilage/ OARS, Osteoarthritis research society**, London, v. 10, n. 4, p. 290 – 296, apr. 2002.

MATTOS, W. M.; et al. Antinociceptive properties produced by the pregnane compound velutinol A isolated from *Mandevilla velutina*. **Neuropeptides**, New York, v. 40, n. 2, p. 125 – 132. apr, 2006.

MENZIES, J. R.; et al. Opioid activity of alkaloids extracted from *Picralima nitida* (fam. Apocynaceae). **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 350, n. 1. p. 101 – 108, may, 1998.

MINAMI, K.; FUJII, Y.; KAMEI, C. Participation of chemical mediators in the development of experimental allergic conjunctivitis in rats. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 4, n. 12, p. 1531 – 1535, nov. 2004.

MIRANDA, H. F.; PINARD, G. Antinociception, tolerance and physical dependence comparison between morphine and tramadol – Pain relief by an opioid without depression of respiration. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Fayetteville, v. 61, n. 4, p. 357 – 360, dec. 1998.

MONTANARI, A. C.; BOLZANI, V. DA S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 105 – 111, jan./ feb. 2001.

MOURA, T. F. A. L.; et al. Estudos farmacológicos preliminares das raízes do *Limonium brasiliense* (BOISS.) kuntze – plumbaginaceae (Baicuru). **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 1, n. 1, p. 45 – 54. 1985.

MULIC, S.; et al. Pericarditis and exudative pleuritis in patients with systemic lupus erythematosus before and after therapy. **Medicinski Arhiv**, Sarajevo, v. 58, n. 2, p. 13-15, 2004.

MUNOZ – MINGARRO, D.; et al. Biological activity of extracts from *Catalpa bignonioides* Walt.(Bignoniaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 87, n. 2 - 3. p. 163 – 167, aug. 2003.

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais e hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 121 – 141, apr./ june, 2005.

NETO, A. G.; et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of a crude root extract of *Pfaffia glomerata* (Spreng) Pedersen. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 96, n. 1 – 2, p. 87 – 91, jan. 2005.

OLADIJI, A. T.; JACOB, T. O.; YAKUBU, M. T. Anti-anaemic potentials of aqueous extract of *Sorghum bicolor* (L.) moench stem bark in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 111, n. 3, p. 651 – 656, may, 2007.

OLSON, G.A.; et al. Endogenous opiates: 1996 – A double - blind randomized placebo – controlled trial. **Peptides**, New York, v. 19, n. 10, p. 1791 -1843, 1998.

OSADEB, P. O.; OKOYE, F. B. Anti-inflammatory effects of crude methanolic extract and fractions of *Alchornea cordifolia* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 89, n. 1, p. 19 – 24, nov.2003.

OTUKI, M. F.; et al. Topical antiinflammatory effects of the ether extract from *Protium kleinii* and alpha-amyrin pentacyclic triterpene. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 507, n. 1 – 3, p. 253 – 259, jan. 2005.

PANTHOG, A.; et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from *Ventilago harmandiana* Pierre. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 91, n. 2 – 3, p. 237 – 242, apr. 2004.

PETROVIC, S. D.; et al. Evaluation of Tanacetum larvatum for an anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 87, n. 1, p. 109 -113, jul. 2003.

PEREIRA, P. S. **Estudo fitoquímico e biotecnológico de *Tabernaemontana catharinensis* A.DC. (APOCYNACEAE)**. 1999. 136 f. Tese (doutorado em

Química) Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, 1999.

PFEFFERBAUM, B.; HAGBERG, C. A. Administration pharmacologic of pain in child. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, Hagerstown, v. 32, n. 2, p. 235 - 242, mar. 1993.

PICERNO, P.; et al. Anti-inflammatory activity of verminoside from *Kigelia africana* and evaluation of cutaneous irritation in cell cultures and reconstituted human epidermis. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 68, n. 11, p. 1610 – 1614, nov. 2005.

PLUMMER, J. L.; et al. Assessment of antinociceptive drug effects in the presence of impaired motor performance. **Journal of Pharmacological Methods**, New York, v. 26, n. 1, p. 79 – 87, aug. 1991.

PRASAD, B. C.; et al. Characterization of capsaicin synthase and identification of its gene (*csy1*) for pungency factor capsaicin in pepper (*Capsicum* sp.). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 103, n. 36, p. 13315 – 13320, sep. 2006.

QUEIROZ, C. et al. Caracterização dos taninos da aroreira-preta (*Myracrodruon urundeuva*). **Revista Arvore**, Viçosa, v. 26, n. 4, p. 485 – 492, 2002.

RAHME, E.; et al. Use of NSAID, COX-2 inhibitors, and acetaminophen and associated coprescriptions of gastroprotective agents in an elderly population. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 47, n. 6, p. 595-602, dec. 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1997.

RAO, V. S. N.; et al. Antiinflammatory effect of ternatin, a flavonoid from *Egletes viscosa* Less., in the rat model of colitis induced by acetic acid. **Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, Santiago, v. 2, n. 4, p. 48 – 51, 2003.

RATNASOORIYA, W. D.; et al. Leaf extract of *Crinum bulbispermum* has antinociceptive activity in rats. **Journal of Ethonopharmacology**, Lausanne, v. 97, n. 1, p. 123 – 128, 2005.

RAWAT, S.; JAIN, S. K. Solubility enhancement of celecoxib using B-cyclodextrin inclusion complexes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, London, v. 57, n. 2, p. 263 - 267, 2003.

RECOR: Reserva Ecológica do IBGE. Disponível em <
<http://www.recor.org.br/publicacoes/plantas-nativas.html>. > Acesso em:
16/03/2007.

REYES, C. P.; et al. Activity of lupane triterpenoids from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E₂. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 14, n. 5, p. 1573 -1579, mar. 2006.

RUSSEL, V.; et al. A model analysis of costs of blood pressure destabilization and edema associated with Rofecoxib and celoxib among older patients with osteoarthritis and hypertension in a medicare choice population. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 25, n. 2, p. 647 - 662, feb. 2003.

SATYANARAYANA, P. S. V.; et al. Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 641 - 649, jul. 2004.

SATO, I.; et al. Antiinflammatory effect of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata*) seeds. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 68, n. 5, p. 487- 489, may, 2006.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.

SILVA, R. R.; et al. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico. **Medicina Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 35, p. 127 – 133, abr./ jun. 2002.

SIMÕES, C. M. O.; et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2004.

SLIM, R. M.; et al. Effect of dexamethasone on the metabonomics profile associated with phosphodiesterase inhibitor-induced vascular lesions in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, San Diego, v. 183, n. 2, p. 108-109, sep. 2002.

SOARES, D. C.; et al. Leishmanicidal activity of a supercritical fluid fraction obtained from *Tabernaemontana catharinensis*. **Parasitology Internetal**, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 135 – 139, jun. 2007.

SPERONI, E.; et al. Analgesic and antiinflammatory activity of *Cyclamen repandum* S. et S. **Phytotherapy Research**, London, v. 21, p. 684 – 689, apr. 2007.

STRANG, P.; et al. Existential pain – an entity, a provocation or a challenge? **Journal of pain and symptom management**, New York, v. 27, n. 3, p 241 – 250, mar. 2004.

TAESOTIKUL, T.; et al. Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive activities of *Tabernaemontana pandacaqui* Poir. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 84, n. 1, p. 31-35, jan. 2003.

_____, et al. Hippocratic screening of ethanolic extracts from two *Tabernaemontana* species. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 27, n. 1 – 2, p. 99 – 106, nov. 1989.

TAKAYAMA, H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceae plant, *Mitragyna speciosa*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 52, n. 8, p. 916 - 928, aug. 2004.

TITA, B.; et al. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. **Farmaco (Società chimica italiana: 1989)**, Pavia, v. 56, p. 341 – 343. may / jun. 2001.

UDDIN, S. J.; et al. Antinociceptive activity of *Ceriops decandra* leaf and pneumatophore. **Fitoterapia**, Milano, v. 76, n. 2, p. 261 – 263, mar. 2005.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. The mode of action of anti-inflammatory drugs. **Postgraduate Medical Journal**, London, v. 66, p. 12-17. 1990.

VASUDEVAN, M.; GUNNAM, K. K.; PARLE, M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Thespesia populnea* bark extract. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 109, n. 2, p. 264 – 270, jan. 2007.

VIEGAS JUNIO, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 390 – 400, 2003

VINEGAR, R.; SCHREIBER, W.; HUGO, R. Biphasic development of carrageenin edema in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 166, n. 1, p. 96 – 103, mar. 1969.

VITAL, B. R.; et al. Adesivos a base de taninos das cascas de duas espécies de eucalipto para produção de chapas de flocos. **Revista Árvore**, Viçosa, v. 28, n. 4, p. 571 – 582, 2004.

WAGNER, H. **Plant drug analysis**. New York, Spreing – Verlag, 1984.

WEIR, M. R.; et al. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: A review of the rofecoxib development program. **American Heart Journal**, Saint Louis, v. 146, n. 4, p. 591 - 604, oct. 2002.

WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenin- induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, New York, v. 111, p. 544 – 547, feb. 1962.

WOODS, K. W.; et al. Thiazole analogues of the NSAID indomethacin as selective COX-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, New York, v. 11, n. 10, p. 1325 -1328, may, 2001.

WOLFE, M. M.; et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 24, p. 1888-1897, june, 1999.

YE, C. L.; LIU, Y.; WEI, D. Z. Antioxidant and anticancer activity of 3'-formyl-4', 6'-dihydroxy-2'-methoxy-5'-methylchalcone and (2S)-8-formyl-5-hydroxy-7-methoxy-6-methylflavanone. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 59, n. 4. p. 553 – 559, apr. 2007.

YU, M. H.; et al. Induction of apoptosis by immature fruits of *Prunus salicina* Lindl. cv. Soldam in MDA-MB-231 human breast cancer cells. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Basingstoke, v. 58, n. 1, p. 42 – 53, feb. 2007.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas Medicinais: sob a ótica da química medicinal moderna**. Chapecó: Argos, 2001.

ZAKARIA, Z, A.; et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Dicranopteris linearis* leaves chloroform extract in experimental animals. **The pharmaceutical Society of Japan**, Tokyo, v. 126, n. 11, p. 1197 - 1203, 2006.

ZOOROB, R.J., CENDER, D. A different look at corticosteroids. **American Family Physician**, Kansas city, v. 58, n. 2, p. 213 -217, aug. 1998.

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](#)