



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MACIEL ARAUJO OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTI-
INFLAMATÓRIA DE *Spondias purpurea* L. (ANACARDIACEAE)**

CAMPINA GRANDE – PB

2014

MACIEL ARAUJO OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTI-
INFLAMATÓRIA DE *Spondias purpurea* L. (ANACARDIACEAE)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Vanda Lucia dos Santos

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

O48a Oliveira, Maciel Araujo.

Avaliação das atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de *Spondias Purpurea* L. (Anacardiaceae) [manuscrito] / Maciel Araujo Oliveira. - 2014.
30 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Profa. Dra. Vanda Lucia dos Santos, Departamento de Farmácia".

1. *Spondias purpurea*. 2. Nocicepção. 3. Inflamação. 4. Medicina alternativa. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

MACIEL ARAUJO OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTI-
INFLAMATÓRIA DE *Spondias purpurea* L. (ANACARDIACEAE)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 25 / 11 / 2014.



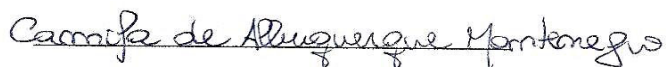
Profª. Dra. Vanda Lucia dos Santos / UEPB

Orientadora



Profª. Dra. Ivana Maria Fechine / UEPB

Examinador



Profª. MSc. Camila de Albuquerque Montenegro / UEPB

Examinadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer ao Deus pai todo poderoso pelo aprendizado, discernimento, paciência e maturidade adquiridas ao longo dos últimos anos;

Quero agradecer a minha família pelo apoio, principalmente minha mãe e meu pai pela força e, por sempre acreditarem no meu melhor desde sempre, apesar de todas as dificuldades. Hoje posso dizer: “Eu venci!”;

Aos meus amigos sinceros;

Agradeço de coração a minha orientadora Profa. Vanda Lucia dos Santos por sempre acreditar, ver o melhor de mim e por todo aprendizado ao longo dos últimos três anos de pesquisa no Laboratório de Ensaio Farmacológicos;

Pela oportunidade de ter o privilégio de trabalhar na pesquisa e academia com profissionais tão exemplares: Profa. Ivana Fachine, Profa. Camila Montenegro, Profa. Lindomar Farias, Profa. Cinthya Maria, Profa. Sayonara Fook, Cynthia Layse, Katharina Porto, Davy Messíades, Renata Alencar, Tharcia Kiara e Tatiane Bezerra;

À minha turma Farmácia UEPB 2010.1, quero dizer que fiz muitas amizades e colegas e, certamente, lembrar-me-ei de todos seja qual for o motivo por terem feito da parte da minha história. Em especial, Jhonatta Alexandre, Helimarcos Nunes, Tatiane Araújo e Silvia Leal, os vulgos “Maciéis”;

Apesar de todas as dificuldades para desenvolver uma pesquisa pré-clínica na UEPB, valeu muito a pena todo esforço traduzido em resultados e pelo reconhecimento de pessoas tão especiais. Além do aprendizado como profissional, foi um tempo também de crescimento pessoal. Através da convivência com pessoas tão diferentes pude compreender melhor as suas relações, trocar experiências e compreender melhor a vida. Agradeço infindavelmente para aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para este crescimento.

A todos o meu sincero muito obrigado.

Abraço.

*E o medo se vai
Eu busco no horizonte
Os sonhos que deixei pra trás
Por não saber viver.
E hoje falo de amor,
Pois ontem eu te digo amigo
Que vivi na dor sem hesitar.*

[...]

*Os dias correm, somem
E com o tempo não vão voltar,
Só há uma chance pra viver.
Não perca a força, e o sonho,
Não deixe nunca de acreditar
Que tudo vai acontecer.*

[...]

*Levante as mãos e vai sentir,
O Homem da Cruz a te remir
Olhe pro céu e tente ver,
Há um Deus a espera de você.*

(Chance - Rosa de Saron)

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA DE *Spondias purpurea* L. (ANACARDIACEAE)

Maciel Araujo Oliveira¹, Vanda Lucia dos Santos²

RESUMO

A família Anacardiaceae é composta por muitas espécies frutíferas e que são utilizadas na medicina tradicional para diversas enfermidades, dentro desta família se destaca o gênero *Spondias*, rico em compostos fenólicos e que possui diversas atividades farmacológicas comprovadas por estudos. A espécie *Spondias purpurea*, conhecida popularmente como serigueleira, apresenta uso tradicional como analgésico e possui metabólitos secundários anti-inflamatórios, porém não há estudos que validem essas propriedades farmacológicas. Este estudo teve como objetivo avaliar as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato etanólico (EE), fase diclorometano (FD) e fase acetato de etila (FA) de *S. purpurea* (*Sp*) em modelos animais. Para tanto, foram utilizados o modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos, o teste da formalina em ratos e modelo de peritonite induzida por carragenina em camundongos. No modelo de contorções foi observado uma redução significativa das mesmas promovida por EE-*Sp* (70%), FD-*Sp* (88%), FA-*Sp* (27%). Nos resultados do teste da formalina foi observada uma redução em ambas fases da nocicepção. Na fase I, teve-se o EE-*Sp* (8%), FD-*Sp* (25%) e FA-*Sp* (9%). Na fase II constatou redução do EE-*Sp* (46%), FD-*Sp* (16%) e FA-*Sp* (49%), bem como um efeito antiedematogênico. No modelo da peritonite foi observada uma redução significativa da migração leucocitária induzida pelo EE-*Sp* (23%), FD-*Sp* (32%) e FA-*Sp* (45%). Estes resultados validam o uso tradicional da espécie *S. purpurea* e contribuem para a pesquisa por novas alternativas terapêuticas visando a resolução dos processos dolorosos e inflamatórios.

Palavras-chave: *Spondias purpurea*. Nocicepção. Inflamação.

1 INTRODUÇÃO

Considerada em tempos remotos como manifestação divina, a utilização de plantas medicinais é tão antiga quanto a própria civilização. Povos inteiros dominavam seus segredos, muitas vezes associados à magia e rituais religiosos, buscando na natureza recursos para melhorar suas condições de vida, aumentando as chances de sobrevivência (HERBARIUM, 2008). No Brasil, cerca de 82% da população faz uso de plantas medicinais, seja pelo uso popular transmitido de geração a geração ou pelo conhecimento tradicional quilombola e indígena, principal responsável pela disseminação dessa prática como uma rica fonte de produtos potencialmente terapêuticos (VEIGA-JUNIOR, 2008; RODRIGUES; DE SIMONI, 2010).

¹Graduando em Farmácia-UEPB, e-mail:macieldearaujo@hotmail.com; ²Docente do curso de Farmácia-UEPB (orientadora).

Levando-se em consideração a expansão mundial que os mercados de produtos derivados de plantas (fitoterápicos, suplementos alimentares, cosméticos, repelentes de insetos, corantes, etc.) vêm conquistando, e que boa parte dos fármacos empregados, atualmente nos países industrializados, advêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais, percebe-se que os países detentores de grande biodiversidade têm a oportunidade de entrar em mercados bilionários, como o farmacêutico, que movimentam cifras de dezenas de bilhões de dólares/ano. Outro aspecto a ser ressaltado é a quantidade de plantas existente no planeta, sendo a maioria desconhecida sob o ponto de vista científico, onde entre 250-500 mil espécies, somente cerca de 5% têm sido estudadas fitoquimicamente e uma porcentagem menor avaliada sob os aspectos biológicos (OLIVEIRA, 2009).

No Brasil, plantas e fitoterápicos são responsáveis por um crescimento anual de 10 a 15% nas vendas e há mais de vinte anos o Ministério da Saúde, através do Sistema Único de Saúde, disponibiliza plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos como opções terapêuticas, além de desenvolver políticas de incentivo para a implementação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2010). De acordo com a legislação brasileira, um produto fitoterápico deve assegurar a qualidade, segurança e eficácia. Por outro lado, as plantas medicinais vendidas em feiras ou obtidas diretamente de produtores rurais no mercado informal, não possuem qualquer garantia prevista em lei, especialmente de segurança e eficácia (HERBARIUM, 2008).

Atualmente o potencial terapêutico e os mecanismos de ação de uma grande variedade de plantas estão sendo investigados e fornecerão informações úteis para o desenvolvimento de novos medicamentos para diversas enfermidades como cardiovasculares, imunitárias, infecciosas, inflamatórias, metabólicas, neoplásicas, etc. Esses estudos aliados à propagação do uso de plantas medicinais regionais constituem uma forma de diminuir custos dos programas de saúde pública, já que o uso das mesmas pode compor uma terapêutica muito útil devido à sua eficácia aliada a um baixo custo operacional e a relativa facilidade para aquisição das plantas (OLIVEIRA, 2009).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar as possíveis atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato etanólico bruto e frações provenientes da espécie *S. purpurea* frente a modelos animais que mimetizam os processos álgicos e inflamatórios na espécie humana.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A dor e inflamação

A dor é uma experiência humana singular influenciada por diversos elementos como emoção, cognição, memória e o próprio meio social. Embora haja a divisão da dor em termos anatômicos, fisiológicos e farmacológicos, muitos fatores estão envolvidos na dor e exigem uma abordagem multifatorial no estudo da analgesia. Pode-se classificar a dor em aguda ou crônica do ponto de vista do tempo em que a dor permanece. A dor aguda tem função de alerta e pode ser de curta duração e segue-se à lesão tecidual, desaparecendo quando cessa o que a provocou e a crônica é aquela que persiste além do tempo necessário para a cura da lesão (SILVA, 2011).

Nos Estados Unidos, cerca de 30% da população sofre com algum tipo de dor. Na falta de dados estatísticos sobre a incidência da dor na população brasileira aceita-se, de forma geral, a média de 30% da população com prevalência de algum tipo de dor crônica, o que equivale a 57 milhões de brasileiros. Indivíduos que sofrem de dor crônica têm quatro vezes mais propensão de desenvolver quadros de depressão e de ansiedade. Além disso, os portadores de câncer que sofrem de dor crônica apresentam redução do tempo de sono, do apetite, da capacidade de concentração, dentre outros fatores (CARLINI; MENDES, 2011).

No aspecto inflamatório, a dor pode ocorrer em resposta à lesão tecidual e resposta inflamatória subsequente, através de mudanças que ocorrem na tentativa de proteger o corpo contra um estímulo potencialmente nocivo e envolve a participação de mediadores inflamatórios no local da lesão (LINLEY, 2010).

Da mesma forma, os processos inflamatórios consistem em uma reação de defesa do organismo frente a uma agressão que pode vir de agentes físicos, químicos e/ou biológicos; sendo caracterizados inicialmente por sintomas como calor, eritema, edema, hipersensibilidade e dor, podendo evoluir para a perda da função da região afetada (SILVA, 2011).

A principal função da inflamação é eliminar o estímulo patogênico para remover o tecido danificado com o objetivo de restaurar a homeostase. A resposta inflamatória é um processo de reparo, em que há a destruição, diluição do agente iniciador e uma série de eventos que tentam curar e reconstituir o dano tecidual. Durante o reparo, o tecido

lesionado é substituído (regeneração) por células parenquimatosas, com preenchimento no local da lesão por tecido fibroso (cicatrização) ou, mais comumente, pela combinação dos dois processos (ROBBINS; COTRAN, 2005; SOEHNLEIN; LINDBOM, 2010).

2.2 Terapêutica

Em muitos casos, tanto a inflamação quanto a dor podem se tornar exacerbadas, e conseqüentemente prejudiciais, necessitando da utilização de fármacos anti-inflamatórios, que podem ser do tipo não-esteroidais (AINEs) ou esteroidais (glicocorticóides), fármacos opióides e adjuvantes para que não resultem em complicações que alterem a qualidade de vida dos acometidos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os AINEs atuam no organismo inibindo as duas isoformas da ciclooxigenase (COX), a expressa constitutivamente COX-1 e a induzida COX-2. A inibição destas enzimas acarreta na redução dos níveis de prostaglandinas (PGs), prostaciclina e tromboxanos produzidos durante um processo inflamatório. A maioria dos AINEs são derivados de ácidos, como o ácido acetilsalicílico que deriva do ácido salicílico e a indometacina que deriva do ácido acético, em função disso competem com o ácido araquidônico pelo sítio ativo da COX. O maior interesse dos AINEs, ao inibirem a produção de PGs, é reduzir a quantidade de PGE₂, que está envolvida na sensibilização periférica e central durante processamento nociceptivo, e está associada com hiperalgesia e alodinia. Esta ação faz com que seja inibida a síntese de outros prostanóides (SILVA, 2011).

Os glicocorticóides, como a dexametasona e a hidrocortisona, são requeridos principalmente devidos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Os glicocorticóides ativam regiões promotoras de certos genes, que induzem a síntese de proteínas anti-inflamatórias. Por essa via, por exemplo, a síntese de mediadores como citocinas pró-inflamatórias - fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL) 6 e 1 - fosfolipase A₂, PGs, moléculas de adesão e componentes do complemento são diminuídas. Atuam também com a produção de proteínas com ação anti-inflamatória no citoplasma, como, por exemplo, a anexina 1 (ANTI et al., 2008; GOSSYE et al., 2009).

Os fármacos opióides, como a morfina e o tramadol, são derivados de uma espécie de papoula chamada *Papaver somniferum*. Os efeitos biológicos destes são

mediados por receptores (μ , δ , κ) expressos no SNC (cérebro e medula espinhal) e na periferia. Estes receptores são associados com uma gama de respostas fisiológicas e psicológicas desencadeadas por ligantes endógenos e exógenos. Os opióides e seus receptores são conhecidos pelos seus potentes efeitos analgésicos, sedativos e hipnóticos (SILVA, 2011).

Ainda há os fármacos adjuvantes no tratamento da dor, um grupo de drogas com ações farmacológicas diversas, compreendendo antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos locais, agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, agonistas gabaérgicos, entre outros (CARLINI; MENDES, 2011).

Todavia, a terapêutica disponível apresenta ação limitada para alguns tipos de dor e possuem diversos efeitos colaterais que comprometem seu uso e ocasionando uma relação custo benefício nem sempre válida, podendo causar agressão da mucosa gástrica, mascaramento de processos infecciosos e comprometimento das funções cardiovasculares, metabólicas, imunológicas, homeostáticas, etc. Além de, em alguns casos, ocasionam dependência psíquica e física ou mesmo não serem eficazes, especialmente quando se desenvolvem quadros de tolerância, devido principalmente ao uso indiscriminado muitas vezes ligado a automedicação (CARLINI; MENDES, 2011; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Na tentativa de contornar os efeitos colaterais e na busca de novas substâncias, a indústria farmacêutica investe pesado em novas drogas, ou mesmo em modificação estrutural das atuais, que possam substituir as disponibilizadas, aumentando os efeitos benéficos e reduzido os adversos. Neste cenário, os produtos naturais, especialmente as plantas medicinais, encontram cada vez mais espaço (KLEIN, 2010).

2.3 Plantas medicinais

Diversos compostos são descobertos a partir da avaliação do potencial terapêutico de plantas medicinais e de alguns de seus constituintes, tais como flavonóides, alcalóides, triterpenos, sesquiterpenos, taninos, lignanas, etc. possuindo ação analgésica, às vezes, superior à fornecida por medicamentos convencionais (CECHINEL FILHO, 1997). Dentre os fitocompostos os flavonóides talvez sejam os que detêm o maior número de integrantes com atividade anti-inflamatória, todavia, terpenos e esteróides também possuem notável aplicação nessa área (IWALEWA, 2007). Os flavonóides em ensaios biológicos interagem com células

polimorfonucleares, trombócitos e também com o metabolismo do ácido araquidônico (OLIVEIRA, 2009) promovendo inibição das enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase. Alguns flavonóides já exibiram este efeito como a quercetina, luteonina, fisetina, hipolaetina, miricetina, hesperidina, diosmina, apigenina (SIMÕES et al., 2010).

2.3.1 Família Anacardiaceae

Esta família reúne cerca de setenta gêneros, com aproximadamente 875 espécies, distribuídas em regiões tropicais, subtropicais e poucas em regiões de clima temperado e também é conhecida pela presença de fenóis e ácidos fenólicos (DI STASI; HIRUMA-LIMA, 2002). É conhecida por conter espécies com frutos comestíveis, dentre elas a mangueira (*Mangifera indica*), o cajueiro (*Anacardium occidentale*), a cajazeira (*Spondias* sp) e a sirigueleira (*Spondias purpurea*). Ainda possui espécies bastante utilizadas na medicina popular e que têm atividades biológicas comprovadas por estudos, a exemplo de *Anacardium occidentale*, *Astronium urundeuva*, *Myracrodruon urundeuva* e várias espécies do gênero *Spondias* (LIMA et al., 2011; ALMEIDA, 2013).

2.3.2 Gênero *Spondias*

O gênero *Spondias* pertence à família Anacardiaceae e é composto por muitas espécies que se encontram espalhadas pelo território brasileiro, sendo algumas com ampla ocorrência na região Nordeste. Muitas dessas espécies são usadas na medicina popular em diversas regiões do país (ALMEIDA, 2013). Do ponto de vista fitoquímico são ricos em metabólitos secundários, em especial compostos fenólicos, responsáveis por importantes atividades biológicas (ENGELS et al., 2012). Em revisão de literatura observou-se que as espécies *S. mombin*, *S. pinnata*, *S. dulcis*, *S. mangifera*, *S. lutea* e *S. radlkoferi* apresentam diversas atividades farmacológicas comprovadas por ensaios biológicos (APÊNDICE A).

2.3.3 Espécie *Spondias purpurea* L.

A espécie *Spondias purpurea* L. (ANEXO A) é conhecida por serigueleira, siriguela, ameixa-da-espanha, cajá vermelho, ciroela, jacote, ciruela mexicana (BRITO,

2010). Registrou-se um amplo uso na região amazônica do Brasil, onde seus frutos comestíveis são utilizados para o alívio de febre e dores. Em outros países da América do Sul é empregada contra dores renais, como analgésico, antidiarréico, antiespasmódico, antileishmania, diurético e antianêmica. Estudos fitoquímicos realizados com a espécie indicam a presença marcante de polifenóis (flavonóides, taninos) e triterpenos em suas folhas e raízes (GUERRERO, 1994). Em estudo realizado por Engels et al. (2012) foi detectada a presença do flavonóide quercetina nas cascas de *S. purpurea*, que segundo Simões et al. (2010) é anti-inflamatório. Há relatos na literatura das atividades antimicrobiana (AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007; AYOKA et al., 2008; BERNHARDT, 2008; GACHET et al., 2010), gastroprotetora (DANTAS, 2012; ALMEIDA, 2013), antidiarreica e indícios de baixa toxicidade (RAMOS, 2013) comprovadas por estudos.

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Locais de pesquisa

O processamento do material botânico e obtenção do extrato etanólico bruto foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios em Medicamentos (Labdem) e as pesquisas das atividades farmacológicas foram desenvolvidas no Laboratório de Ensaios Farmacológicos, ambos localizados no Complexo Integrado de Pesquisas “Três Marias” - campus I da UEPB. As fases hexânica, diclorometano e acetato de etila foram obtidas no Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (LSVM) do campus de João Pessoa da UEPB e no Laboratório de Farmacoquímica, localizado no Centro de Biotecnologia (CBiotec) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.2 Material botânico

O critério de escolha da planta foram o etnofarmacológico e o quimiotaxonômico. As folhas da espécie *S. purpurea* L. (*Sp*) foram coletadas na área destinada à Reserva Particular do Patrimônio Natural Fazenda Ligeiro, da Fundação Universitária de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (Furne), localizada no município

de Campina Grande e identificada pelo Prof. Ivan Coelho Dantas *in memoriam* (UEPB). Uma exsicata desta espécie encontra-se depositada no Herbário Manoel de Arruda Câmara da UEPB, sob número 128.

3.3 Obtenção do extrato etanólico bruto e frações

O material botânico correspondente a 3500 g de folhas frescas, selecionadas e limpas foi acondicionado em estufa de circulação forçada de ar (40 ± 1 °C) resultando em 690 g de folhas secas, as quais foram pulverizadas em moinho de facas tipo Willey e o pó resultante exposto à percolação exaustiva utilizando etanol a 95 % como solvente. A solução extrativa etanólica obtida foi filtrada e concentrada em rotaevaporador, resultando em 352 g do extrato etanólico bruto (EE-*Sp*). Uma alíquota de 50 g do EE-*Sp* diluída em solução hidroalcolica com metanol (3:7 v/v) foi submetida a uma partição líquido:líquido em ampola de separação utilizando solventes em ordem de polaridade crescente para obtenção das fases hexânica (FH-*Sp*), diclorometano (FD-*Sp*) e acetato de etila (FA-*Sp*) após concentração em rotoevaporador. As frações FD-*Sp* e FA-*Sp* apresentaram um rendimento considerável e com EE-*Sp* utilizadas nos ensaios farmacológicos.

3.4 Animais

Foram utilizados camundongos albinos *Swiss (Mus musculus)* e ratos albinos *Wistar (Rattus norvegicus)*, entre 25 a 30 g e 180 a 200 g, respectivamente, de ambos os sexos. Estes animais foram aclimatados durante sete dias às condições locais, sob temperatura de 22 ± 2 °C e submetidos a ciclos claro-escuro controlado de 12 horas, alimentados com ração Presence® tipo pellets e água *ad libitum*. Os animais foram eutanasiados segundo a Resolução N° 1000/2012 do Conselho Federal de Medicina Veterinária, sendo submetidos à anestesia com a combinação de cloridrato de quetamina 5% e cloridrato de xilazina 2% via intravenosa seguida, após a observação da ausência do reflexo corneal, da administração de cloreto de potássio em solução saturada via intravenosa. Os protocolos experimentais foram submetidos a Comissão de Ética no Uso de Animais (Ceua) do Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento (Cesed) e aprovados sob número 44/22052014 (ANEXO B).

3.5 Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Os camundongos, em jejum prévio de 12 horas, foram tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (solução salina 0,9% + Cremophor EL 0,05%) como o controle negativo, dipirona (150 mg/kg) como controle positivo, EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* nas doses 250 mg/kg como testes (n=6). Após 40 minutos, foi administrada a solução de ácido acético a 0,1% (100 µL/10 g) na região intraperitoneal. Posteriormente, os animais foram transferidos, individualmente, para funis de vidro transparentes e observados por 20 minutos para contabilizar o número de contorções abdominais seguido do estiramento dos membros posteriores (KOSTER; ANDERSON; DEBEER, 1959).

3.6 Teste de nocicepção induzida pela formalina

Os ratos em jejum prévio de 12 horas foram tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (solução salina 0,9% + Cremophor EL 0,05%) como o controle negativo, indometacina (10 mg/kg) como controle positivo, EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* nas doses 250 mg/kg como testes (n=6). Após 1 hora, foi realizada a administração de 50 µL da solução de formalina 1% na região dorsal da pata traseira direita e o mesmo volume de solução salina 0,9% foi administrado na pata contralateral. Em seguida, os ratos foram transferidos, individualmente, para funis de vidro transparentes e foi medida a reatividade animal a dor, considerando o tempo em segundos despendido pelos animais fazendo lambeduras, mordidas, elevações, balanços e/ou sacudidas na pata que recebeu o agente flogístico pelos 5 minutos iniciais (300 segundos) e entre 15 e 30 minutos (900 segundos) (HUNSKAAR; HOLE, 1987). Posteriormente os animais foram eutanasiados, as patas traseiras seccionadas na junção tíbio-tarsal e pesadas em balança analítica para quantificação do edema produzido pela formalina. A diferença da massa em miligramas da pata que recebeu o agente flogístico (direita) da pata controle (esquerda) foi considerada como índice de edema (DE SOUZA et al., 2003).

3.7 Ensaio da peritonite induzida pela carragenina

Os camundongos em jejum prévio de 6 horas foram tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (solução salina 0,9% + Cremophor EL 0,05%) como controle negativo, indometacina (10 mg/kg) como controle positivo, EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* nas doses 250 mg/kg como testes (n=6). Após 30 min, foi administrada a solução de carragenina a 1% (100 µL/10 g) na região intraperitoneal. Quatro horas após a indução da inflamação, os animais foram eutanasiados, administrado 2 mL do tampão fosfato (PBS) com EDTA na cavidade peritoneal seguida de suaves massagens e o lavado retirado após incisão abdominal. A contagem global de leucócitos foi realizada no contador de células hematológico automático (FERRÁNDIZ; ALCARAZ, 1991).

3.8 Análise estatística

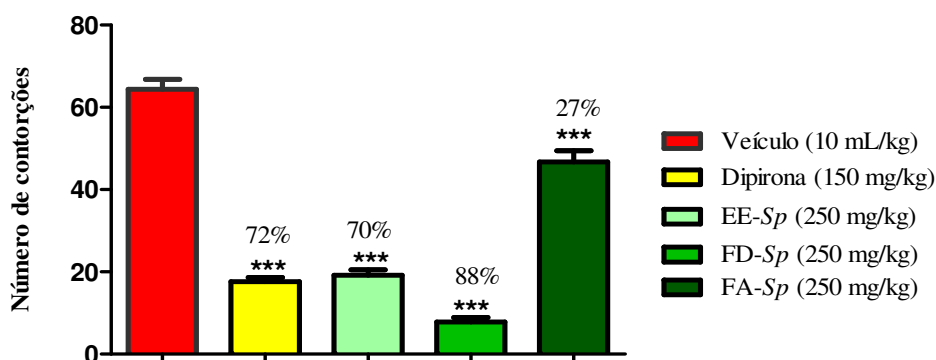
Os resultados obtidos dos ensaios farmacológicos foram tratados utilizando a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido do teste Dunnett. Todos os resultados foram expressos como média±desvio padrão (d.p.) e o nível de significância mínimo foi de $p < 0,05$. Todos os resultados foram analisados com o software, *GraphPad Prism* 5.0, San Diego, CA, EUA. O percentual de inibição foi calculado usando a fórmula: $\text{Inibição} = (A-B)/A \times 100\%$, onde A representa a média do grupo controle negativo e B, o controle positivo ou testes.

4 RESULTADOS

4.1 Contorções abdominais induzidas por ácido acético

No modelo de nocicepção induzida pelo ácido acético os animais apresentaram uma inibição quantitativa significativa das contorções abdominais. O grupo tratado com dipirona (150 mg/kg) e EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* na dose de 250 mg/kg induziram, respectivamente, uma inibição de 72%, 70%, 88% e 27% em relação ao grupo veículo (figura 1).

Figura 1. Efeito antinociceptivo avaliado pelo método das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

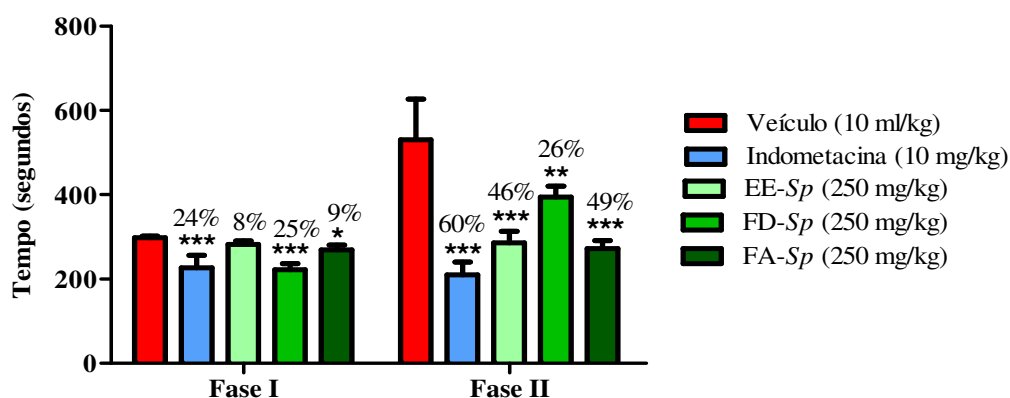


Os resultados estão expressos como média \pm d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo; n=6; *** = $p < 0,001$.

4.2 Teste de nociceção induzida pela formalina

Todas as substâncias testadas reduziram a nociceção induzida pela formalina quando comparadas ao grupo veículo, em destaque para FD-Sp que inibiu 25% e a indometacina que inibiu 24% na fase I. Na fase II, tem-se como destaque EE-Sp e FA-Sp que inibiu, respectivamente, 46% e 49%, já a indometacina inibiu em 60% (figura 2).

Figura 2. Efeito antinociceptivo avaliado pelo teste de nociceção induzida pela formalina

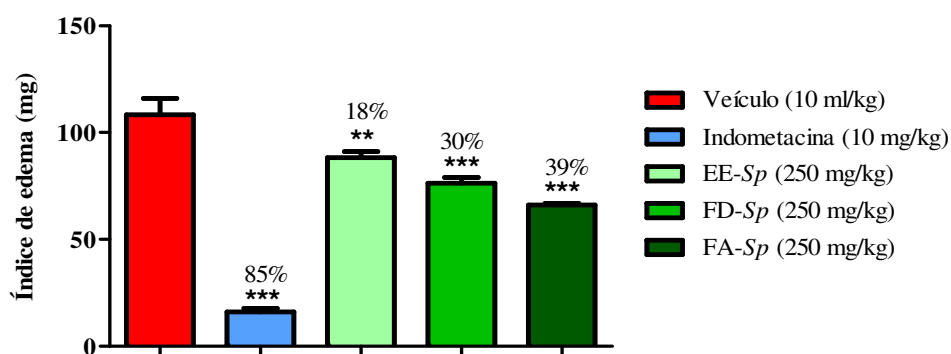


Os resultados estão expressos como média \pm d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo; n=6; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

O efeito antiedematogênico, quantificado pela diferença da massa em miligramas da pata que recebeu a formalina (direita) da pata controle (esquerda), foi observado de forma significativa nos grupos testados. O grupo controle positivo tratado

com indometacina (10 mg/kg) e EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* na dose de 250 mg/kg apresentaram, respectivamente, uma inibição de 85%, 18%, 30% e 39% em relação ao grupo veículo (figura 3).

Figura 3. Efeito antiedematogênico avaliado pelo teste de nocicepção induzida pela formalina

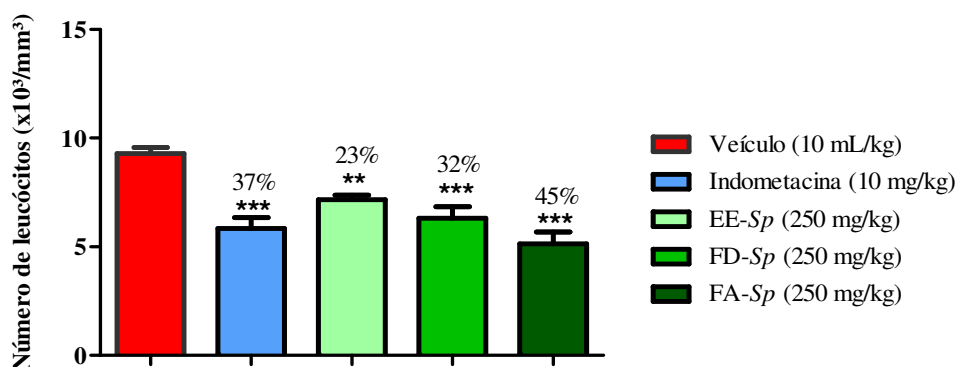


Os resultados estão expressos como média \pm d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo; n=6; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

4.3 Ensaio da peritonite induzida por carragenina

Todas as substâncias testadas diminuíram de forma significativa a migração leucocitária para a cavidade peritoneal dos camundongos em relação ao grupo veículo. O grupo tratado com indometacina (10 mg/kg) e EE-*Sp*, FD-*Sp* e FA-*Sp* na dose de 250 mg/kg apresentaram, respectivamente, uma inibição de 37%, 23%, 32% e 45% (figura 4).

Figura 4. Efeito anti-inflamatório avaliado pelo ensaio da peritonite induzida pela carragenina



Os resultados estão expressos como média \pm d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo; n=6; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

5. DISCUSSÃO

Atualmente existe um grande número de plantas medicinais cujo potencial terapêutico tem sido investigado em uma variedade de estudos pré-clínicos e cujos mecanismos de ação tem sido elucidados através de diversos ensaios. Estes estudos têm providenciado informações úteis para o desenvolvimento de novas farmacoterapias a partir dessas plantas para o tratamento da inflamação e da dor. Dentre estes, os modelos de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, teste de nocicepção induzida pela formalina e peritonite induzida pela carragenina são bastante consolidados e empregados na literatura há décadas.

Segundo Adedapo e Ofuegbe (2013), o teste de contorções utiliza da estimulação pelo ácido acético de receptores peritoneais locais para promover a constrição abdominal e com isso estabelecer periféricamente a ação de analgésicos. Nesse modelo de nocicepção, macrófagos e mastócitos sinalizam a presença de material estranho, liberando citocinas e mediadores inflamatórios clássicos (PGs, histamina, serotonina e bradicinina). A hiperalgesia é provocada pela liberação de fator de TNF- α , IL-1 β e IL-8 por macrófagos e mastócitos residentes na cavidade peritoneal. Estas citocinas liberadas pelas células residentes medeiam as contorções, principalmente, através da produção de produtos da ciclooxigenase (prostaglandinas) e mediadores simpatomiméticos, os mediadores finais de hiperalgesia (SILVA, 2011).

O teste da formalina é um dos modelos mais bem estabelecidos e empregados experimentalmente para o estudo de mecanismos nociceptivos. A injeção de formalina (solução de formaldeído a 1%) na pata do roedor induz uma resposta dividida em duas fases, uma fase curta que pode ser devido à estimulação química direta dos nociceptores, enquanto a segunda fase é dependente de mecanismos periféricos. A primeira fase que ocorre nos primeiros 5 minutos (300 segundos) após a injeção de formalina é também chamada de fase neurogênica. Ela ocorre em função da ativação direta de fibras aferentes nociceptivas mielinizadas e não mielinizadas, principalmente, fibras C pelo agente nóxico. Nesta fase pode haver a participação de substância P e bradicinina facilitando a neurotransmissão da dor. A segunda fase corresponde aos 15 e 30 minutos (900 segundos) é também chamada de fase inflamatória. Esta fase envolve um período de sensibilização durante o qual ocorrem fenômenos inflamatórios, com o

envolvimento de mediadores da inflamação como prostaglandinas, serotonina, histamina e bradicinina (SILVA, 2011).

A inflamação induzida após injeção da carragenina na cavidade peritoneal é geralmente caracterizada por um acúmulo de exsudato e intensa migração de células leucocitárias com participação de importantes mediadores pró-inflamatórios como PGE₂, TNF- α e IL 1 α e 1 β e moléculas de adesão. Os leucócitos aderem ao endotélio na fase inicial da inflamação e atingem o espaço extravascular após a 2 e 3^a hora da lesão inicial migrando para o local da lesão (ROBBINS; COTRAN, 2005; NUNES, 2012).

A atividade antinociceptiva nos modelos do ácido acético e formalina observada nos grupos de animais tratados, bem como os resultados obtidos na regressão do edema na pata dos animais no teste da formalina e atividade no processo inflamatório induzido pela carragenina são indicativos de que as substâncias presentes em *S. purpurea* - provavelmente os compostos fenólicos como os flavonóides (a exemplo da quercetina), taninos e terpenos - estejam inibindo a liberação de mediadores químicos da inflamação, indicando a presença de constituintes com ação analgésica, antiedematogênica e antiquimiotáxica. Os resultados deste estudo ainda confirma o uso na medicina popular da espécie *S. purpurea* como analgésico.

Segundo De Bessa et al. (2013) e Saha et al. (2013), dentre os compostos naturais com ação anti-inflamatória, os polifénóis são os que apresentam uma maior atividade e, dentre estes, os flavonóides se destacam pela sua ação sendo apontados na maioria dos trabalhos como detentores de notáveis atividades anti-inflamatória e antioxidante. Os flavonóides interagem com neutrófilos, eosinófilos, basófilos e trombócitos e, podem regular a expressão de genes pró-inflamatórios e inibir as atividades das enzimas fosfolipase A₂, 5-lipooxigenase, ciclooxigenase e óxido nítrico sintetase. A inibição destas enzimas reduz a produção do ácido araquidônico, leucotrienos, prostaglandinas e óxido nítrico, e conseqüentemente, o processo inflamatório e a dor decorrente destas vias (OLIVEIRA, 2009; SOUSA et al., 2009; FALCÃO, 2011).

Almeida (2013) encontrou reduções significativas da Proteína C Reativa (PCR) ultrasensível em ratos e camundongos tratados com o extrato etanólico e fase diclorometano das folhas de *S. purpurea* em modelos de úlcera gástrica. A PCR permite fornecer informações sobre a ocorrência de danos teciduais e o monitoramento da

recuperação da inflamação (CARVALHO et al., 2008). De acordo com Henry (2006), as concentrações da proteína se elevam marcadamente sempre que houver lesão tecidual e é um indicativo precoce de complicações inflamatórias.

Em estudo anterior, Nworu et al. (2011) confirmaram que extrato metanólico das folhas de *S. mombim* exibiram atividade anti-inflamatória nos modelos de edema de pata induzida pela carragenina em ratos, injeção de lipopolissacarídeos em peritônio de camundongos e modelo *in vitro* com macrófagos. O estudo mostrou regressão significativa no edema das patas dos ratos após 4 horas, do TNF- α nos camundongos e uma redução dose dependente na produção TNF- α e óxido nítrico no modelo com macrófagos tratados. Tomados em conjunto, os resultados sugerem que *S. mombim* pode aliviar as respostas inflamatórias e que esta poderia ser uma via de supressão da produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas, o que validou o uso na medicina tradicional na América Latina e África em tratar muitas condições inflamatórias.

6 CONCLUSÃO

Os resultados descritos neste estudo demonstram que o extrato etanólico e frações de *S. purpurea* apresentaram significância estatística nos ensaios realizados e são um preditivo das atividades antinociceptiva e anti-inflamatória. Tais achados são importantes sob o ponto de vista medicinal, visto que garantem um respaldo científico ao uso popular e corroboram com a presença de compostos bioativos responsáveis por essas atividades na espécie estudada.

Mais estudos utilizando outros modelos em animais que mimetizem a ação dos autocóides na espécie humana são necessários para confirmar tais atividades biológicas, bem como elucidar os mecanismos de ação e segurança das substâncias derivadas da espécie *S. purpurea* para contribuir na pesquisa de obtenção de novas alternativas terapêuticas dos processos dolorosos e inflamatórios.

EVALUATION OF ANTINOCICEPTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF *Spondias purpurea* L. (ANACARDIACEAE)

Maciel Araujo Oliveira¹, Vanda Lucia dos Santos²

ABSTRACT

The Anacardiaceae family consists of many fruit species and that are used in traditional medicine for various diseases, within this family the genus *Spondias* stands, rich in phenolic compounds and has several pharmacological activities proven by studies. The species *Spondias purpurea*, popularly known as seriguela, presents traditional use as an analgesic and has anti-inflammatory secondary metabolites, but there are no studies that validate these pharmacological properties. This study aimed to evaluate the antinociceptive and anti-inflammatory ethanol extract (EE), dichloromethane phase (DF) and ethyl acetate phase (EF) of *S. purpurea* (*Sp*) in animal models. Model of writhing induced by acetic acid in mice, the formalin test in rats and the carrageenan-induced peritonitis in mice were utilized. In the writhing model was observed a significant reduction of the same promoted by EE-*Sp* (70%), DF-*Sp* (88%) and EF-*Sp* (27%). In the formalin test results was observed a reduction in both phases of nociception. In phase I, had the EE-*Sp* (8%), DF-*Sp* (25%) and EF-*Sp* (9%). In phase II the reduction of EE-*Sp* (46%), DF-*Sp* (16%) and EF-*Sp* (49%) and a antiedematogenic effect were observed. In the model of peritonitis was observed a significant reduction of leukocyte migration induced by EE-*Sp* (23%), DF-*Sp* (32%) and EF-*Sp* (45%). These results validate the traditional use of the species *S. purpurea* and contribute to the search for new therapies aimed at solving pain and inflammation.

Keywords: *Spondias purpurea*. Nociception. Inflammation.

¹Graduating in Pharmacy-UEPB, e-mail: macieldearaujo@hotmail.com; ²Professor of Pharmacy course-UEPB (mentor).

REFERÊNCIAS

ABAD, M. J.; BERMEJO, P.; CARRETERO, E.; MARTINEZ-ACITORES, C.; NOGUERA, B.; VILLAR, A. Antiinflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 55, p. 63-68, 1996.

ABO, K. A.; OGUNLEYE, V. O.; ASHIDI, J. S. Antimicrobial Potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. **Phytotherapy Research**. v. 13, p. 494-497, 1999.

ACCIOLY, M. P.; BEVILAQUA, C. M. L.; RONDON, F. C. M.; MORAIS, S. M.; MACHADO, L. K. A.; ALMEIDA, C. A.; ANDRADE JR., F.; CARDOSO, R. P. A. Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. **Veterinary Parasitology**. v. 187, p. 79-84, 2012.

ADEDAPO, A. A.; OFUEGBE, S. O. Anti-inflammatory and analgesic activities of soft drink leaf extract of *Phyllanthus amarus* in some laboratory animals. **British Biotechnology Journal**, v. 3, n. 2, p. 191-204, 2013.

AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. João Pessoa, v. 17, n. 1, 2007.

ALMEIDA, C. L. F. **Atividade gastroprotetora de *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae) em modelos animais**. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, 2013.

ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Glicocorticóides (GC) e as doenças reumáticas do idoso: considerações gerais. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 9, n. 3, p. 87-95, 2008.

ARIF, M.; ZAMAN, K.; FAREED, S.; HUSSAIN, S. Antibacterial, antidiarrhoeal and ulcer-protective activity of methanolic extract of *Spondias mangifera* bark. **International Journal of Health Research**, v. 1, n. 4, p. 177-182, 2008.

AYOKA, A. O.; AKOMOLAFE, R. O.; IWALEWA, E. O.; AKANMUB, M. A.; UKPONMWAN, O. E. Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Spondias mombin* L. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 103, p. 166-175, 2006.

AYOKA, A. O.; AKOMOLAFE, R. O.; AKINSOMISOYE, O. S.; UKPONMWAN, O. E. Medicinal and economic value of *Spondias Mombin*. **African Journal of Biomedical Research**. v. 11, p. 129-136, 2008.

BERNHARDT, E. **Medicinal Plants of Costa Rica**. Costa Rica: Zona Tropical Publications. 2008.

BRASIL. **Nota técnica do comitê nacional de plantas medicinais e fitoterápicos a respeito do que foi veiculado sobre plantas medicinais e fitoterápicos na imprensa**

televisiva e escrita no último mês. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 16 de nov. de 2014

BRITO, H. R. **Caracterização química de óleos essenciais de *Spondias mombin* L., *Spondias purpurea* L. e *Spondias* sp (cajarana do sertão).** Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Florestais, na Área de Ecologia, Manejo e Utilização dos Recursos Florestais, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, 2010.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2012.

CALDERON, A. I.; ANGERHOFER, C. K.; PEZZUTO, J. M.; FARNSWORTH, N. R.; FOSTER, R.; CONDIT, R.; GUPTA, M. P.; SOEJARTO, D. D. Forest plot as a tool to demonstrate the pharmaceutical potential of plants in a tropical forest of Panama. **Economic Botany.** v. 54, n. 3, p. 278-294, 2000.

CARLINI, E. A.; MENDES, F. R. **Protocolos em psicofarmacologia comportamental: Um guia para a pesquisa de drogas com ação sobre o SNC, com ênfase nas plantas medicinais.** São Paulo: Editora FAP-Unifesp, p. 187-188, 2011.

CARVALHO, C. C. D.; RÊGO, E. W.; QUEQUE, M.; SOARES, P. C. Avaliação da proteína C reativa, fibrinogênio e leucograma em cadelas com e sem piometra. **Medicina Veterinária.** v. 2, p. 1-8, 2008

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova,** v. 21, n. 1, p. 99-105, 1997.

CHETIA, B.; GOGOI, S. Antibacterial activity of the methanolic extract of stem bark of *Spondias pinnata*, *Moringa oleifera* and *Alstonia scholaris*. **Asian Journal of Traditional Medicines.** v. 6, n. 4, 2011.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências.** Resolução n. 1000, de 11 de maio de 2012. Disponível em: <www.cfmv.org.br/portal/legislacao/resolucoes/resolucao_1000.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2014.

DADUANG, J.; VICHITPHAN, S.; DADUANG, S.; HONGSPRABHAS, P.; BOONSIRI, P. High phenolics and antioxidants of some tropical vegetables related to antibacterial and anticancer activities. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology.** v. 5, n. 5, p. 608-615, 2011.

DANTAS, A. M. **Avaliação da toxicidade e atividade antiulcerogênica das folhas de *Spondias Purpurea* L.** Trabalho de conclusão de curso, Departamento de farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, 2012.

DAS, J.; MANNAN, A.; RAHMAN, M.; DINAR, A. M.; UDDIN, M. E.; KHAN, I.N.; HABIB, R.; HASAN, N. Chloroform and Ethanol Extract of *Spondias Pinnata* and its Different Pharmacological activity Like- Antioxidant, Cytotoxic, Antibacterial Potential and Phytochemical Screening through In-Vitro Method. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**. v. 2, n. 4, 2011.

DE BESSA, N. G. F. BORGES, J. C. M.; BESERRA, F. P.; CARVALHO, R. H. A.; PEREIRA, M. A. B.; FAGUNDES, R.; CAMPOS, S. L.; RIBEIRO, L. U.; QUIRINO, M. S.; CHAGAS JUNIOR, A. F.; ALVES, A. Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde – Tocantins. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, supl. 1, p. 692-707, 2013.

DE SOUZA, M. M.; CRUZ, A. B.; SCHUMACHER, M. B.; KREUGER, M. R. O.; FREITAS, R. A.; CRUZ, R. B. Métodos de avaliação de atividade biológica de produtos naturais e sintéticos. **Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos**, Itajaí: Editora Univali, p. 108-166, 2003.

DI STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**, 2. ed., Editora Unesp, p. 345, 2002.

ENGELS, C.; GRÄTER, D.; ESQUIVEL, P.; JIMÉNEZ, V. M.; GÄNZLE, M. G.; SCHIEBER, A. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra-high performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. **Food Research International**, v. 46, p. 557-562, 2012.

FALCÃO, H. D. S. **Mecanismos antiulcerogênicos das fases clorofórmica e acetato de etila obtidas das partes aéreas de *Praxelis clematidea* (Griseb.) R. M. King & H. Robinson (Asteraceae)**. Tese (doutorado) - Programa de pós-graduação em produtos naturais e sintéticos e bioativos, João Pessoa, Paraíba, 2011.

FERRÁNDIZ, M. L.; ALCARAZ M. J. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. **Agents and Actions**, v. 32, p. 283-288, 1991.

FRED-JAIYESIMI, A.; KIO, A.; RICHARD, W. α -Amylase inhibitory effect of 3 β -olean-12-en-3-yl (9Z)-hexadec-9-enoate isolated from *Spondias mombin* leaf. **Food Chemistry**. v. 116, n. 1, p. 285-288, 2009.

GACHET, M. S.; LECARO, J. S.; KAISER, M.; BRUN, R.; NAVARRETE, H.; MUÑOZ, R. A. Assessment of anti-protozoal activity of plants traditionally used in Ecuador in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 128, p. 184–197, 2010.

GBOLADE, A. A.; ADEYEMI, A. A. Anthelmintic activities of three medicinal plants from Nigeria. **Fitoterapia**. v. 79, p. 223-225, 2008.

GONÇALVES, J. L. S.; LOPES, R. C.; OLIVEIRA, D. B.; COSTA, S. S.; MIRANDA, M. M. F. S.; ROMANOS, M. T. V.; SANTOS, N. S. O.; WIGG, M. D. In vitro anti-rotavirus activity of some medicinal plants used in Brazil against diarrhea. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 99, p. 403-407, 2005.

GOSSYE, V.; ELEWAUT, D.; BOUGARNE, N.; BRACKE, D.; CALENBERGH, S. V.; HAEGEMAN, G.; DE BOSSCHER, K. Differential mechanism of NF- κ B inhibition by two glucocorticoid receptor modulators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 11, p. 3241-3250, 2009.

GUERRERO, M. G. M. **Obtencion y aprovechamento de extractos vegetales de la flora Salvadorena**. 2. ed. San Salvador, El salvador: Ed. Universitaria, Universidad de El Salvador, p. 564, 1994.

GUPTA, V. K.; ROY, A.; NIGAM, V. K.; MUKHERJEE, K. Antimicrobial activity of *Spondias pinnata* resin. **Journal of Medicinal Plants Research**. v. 4, n. 16, p. 1656-1661, 2010.

HAMANO, P. S.; MERCADANTE, A. Z. Composition of carotenoids from commercial products of caja (*Spondias lutea*). **Journal of Food Composition and Analysis**. v. 14, n. 4, p. 335-343, 2001.

HENRY, C. R.; SATRAN, D.; LINDGREN, B.; ADKINSON, C.; NICHOLSON, C. I.; HENRY, T. D. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. **The Journal of the American Medical Association**. v. 295, p. 398-402, 2006.

HERBARIUM. **Introdução à fitoterapia: utilizando adequadamente as plantas medicinais**. Colombo: Herbarium Lab. Bot. Ltda. 2008.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, p. 103-114, 1987.

IDOWU, O. A.; SONIRAN, O. T.; AJANA, O.; AWORINDE, D. O. Ethnobotanical survey of antimalarial plants used in Ogun State, Southwest Nigeria. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 4, n. 2, p. 55-60, 2010.

IWALEWA, E. O.; MCGAW, L. J.; NAIDOO, V.; ELOFF, J. N. Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. **African Journal of Biotechnology**, v. 6, n. 25, p. 2868-2885, 2007.

IWEALA, E. E.; & OLUDARE, F. D. Hypoglycemic effect, biochemical and histological changes of *Spondias mombin* Linn. and *Parinari polyandra* Benth. Seeds ethanolic extracts in alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Pharmacology and Toxicology**. v. 6, n. 2, p. 101-112, 2011.

KEAWSA-ARD, S.; LIAWRUANGRATH, B. Antimicrobial Activity of *Spondias pinnata* Kurz. **Pure and Applied Chemistry International Conference**. p. 428-429, 2009.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DEBEER, E. J. Acetic acid for analgesic screening. **Federation Proceedings**, v. 18, p. 412, 1959.

LIMA, G. R. D. M., MONTENEGRO, C. D. A., ALMEIDA, C. L. F. D., ATHAYDE-FILHO, P. F. D., BARBOSA-FILHO, J. M., & BATISTA, L. M. Database survey of anti-inflammatory plants in South America: A review. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 4, p. 2692-2749, 2011.

LINLEY, J. E.; ROSE, K.; OOI, L.; GAMPER, N. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. **European Journal Physiology**, v. 459, p. 657-669, 2010.

MITCHELL, S. A.; AHMAD, M. H. A Review of Medicinal Plant Research at the University of the West Indies, Jamaica, 1948–2001. **West Indian Medical Journal**. v. 55, n. 4, p. 243, 2006.

MUHAMMAD, A.; RAHMAN, S.; KABIR, H.; KABIR, S.; HOSSAIN, K. Antibacterial and cytotoxic activities of *Spondias pinnata* (Linn. f.) Kuirz fruit extract. **Indian Journal of Natural Products and Resources**. v. 2, n. 2, p. 265-267, 2011.

NUNES, F. P. B. **Caracterização do efeito anti-inflamatório da crotoxina sobre a migração celular induzida pela carragenina**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

NWORU, C. S., AKAH, P. A., OKOYE, F. B., TOUKAM, D. K., UDEH, J.; ESIMONE, C. O. (2011). The leaf extract of *Spondias mombin* L. displays an anti-inflammatory effect and suppresses inducible formation of tumor necrosis factor- α and nitric oxide (NO). **Journal of immunotoxicology**, v. 8, n. 1, p. 10-16, 2011.

OLIVEIRA, M. S. G. **Estudo fitoquímico e avaliação antinociceptiva e anti-inflamatória de *Erythrina mulungu* (Fabaceae)**. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Química e Biotecnologia Maceió, Alagoas, 2009.

RAMOS, K. R. L. P. **Avaliação toxicológica e atividade antidiarreica de *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae)**. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, 2013.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Patologia: Bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005

RODRIGUES, A. G.; DE SIMONI, C. Plantas medicinais no contexto de políticas públicas. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 31, n. 255, p. 7-12, 2010.

SAHA, S.; HOSSAIN, F.; ANISUZZMAN, M.; ISLAM, M. K. Pharmacological evaluation of *Musa seminifera* Lour. Fruit. **Journal of Integrative Medicine**, v. 11, n. 4, p.253-251, 2013.

SATPATHY, G.; TYAGI, Y. K.; GUPTA, R.K. Preliminary evaluation of nutraceutical and therapeutic potential of raw *Spondias pinnata* K., an exotic fruit of India. **Food Research International**. v. 44, p. 2076-2087, 2011.

SHETTY, K; WAHLQVIST, M. L. A model for the role of proline-linked pentose phosphate pathway in phenolic phytochemical biosynthesis and mechanism of action for human health and environmental applications; A Review. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. v. 13, p. 1-24, 2004.

SILVA, A. S. B. D. **Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de *Mikania lindleyana* DC: validação do uso na medicina popular**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, 2011.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. 2007. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS. Florianópolis: Editora da UFSC, p. 603-607, 2010.

SOEHNLEIN, O.; LINDBOM, L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 427-439, 2010.

SOUSA, O. V.; FIORAVANTE, I. A.; DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; CANESCHI, C. A. Investigação das atividades antinociceptiva e antiedematogênica do extrato etanólico das folhas de *Joannesia princeps* Vellozo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 1, p. 91-97, 2009.

VEIGA-JUNIOR, V. F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, p. 308-313, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Atividades farmacológicas de algumas espécies do gênero *Spondias* comprovadas por ensaios biológicos

Espécie	Atividade farmacológica	Referência
<i>S. mombim</i>	Anti-inflamatória	ABAD et al., 1996; NWORU et al., 2011;
	Antidiabética	FRED-JAIYESIMI; KIO; RICHARD, 2009; IWEALA; & OLUDARE , 2011
	Antipsicótica	AYOKA et al., 2006
	Antiviral	
<i>S. pinnata</i>	Antioxidante	SATPATHY, TYAGI; GUPTA, 2011
	Hipoglicemiante	SHETTY; WAHLQVIST, 2004; SATPATHY; TYAGI; GUPTA, 2011
	Antimicrobiana	KEAWSA-ARD; LIAWRUANGRAT, 2009; GUPTA et al., 2010; DADUANG et al., 2011; DAS et al., 2011; CHETIA; GOGOI, 2011; MUHAMMAD et al., 2011; SATPATHY, TYAGI & GUPTA, 2011
<i>S. dulcis</i>	Antidiabética	HAMANO; MERCADANTE, 2001; MITCHELL; AHMAD, 2006
<i>S. mangifera</i>	Gastroprotetora	ARIF et al., 2008
	Antidiarreica	
	Antimicrobiana	
<i>S. lutea</i>	Antiviral	GONÇALVES et al., 2005
<i>S. radlkoferi</i>	Antiviral	CALDERON et al., 2000

ANEXOS

ANEXO A - Fotos de *Spondias purpurea* L. Árvore completa e detalhe das folhas e frutos.



Fonte: BRITO (2009)



Fonte: ALMEIDA (2013)

ANEXO B – Parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (Ceua) do Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento (Cesed)



Facisa

FCM
Faculdade de Ciências Médicas

Faculdade Superior de Análises Clínicas

**CENTRO DE ENSINO SUPERIOR E DESENVOLVIMENTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICA DE CAMPINA GRANDE
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CESED**

PARECER

CEUA N°: 11

CIAEP/CONCEA N°: 01.0001.2012

PROTOCOLO N°:0044/22052014


APROVADO EM 22/05/2014

1. Pesquisador Responsável: Vanda Lúcia dos Santos

Título do Projeto: Avaliação das atividades antinociceptiva e anti-inflamatória de *Spondias purpúrea* L. (ANACARDIACEAE) em modelos animais

2. Objetivo: Investigar as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato etanólico bruto e frações provenientes da espécie *S. purpúrea* frente a modelos animais que mimetizam a ação dos processos algícos e inflamatórios na espécie humana.
3. Considerações: O protocolo de pesquisa está devidamente preenchido, com todos os itens solicitados entregue a CEUA/CESED. No entanto, solicitamos como recomendação acrescentar junto ao projeto, considerações éticas e contemplar no cronograma de atividades apreciação ética.

4. Parecer Final: **APROVADO**


Tharcia Kiara B. de Oliveira
Médica Veterinária
Coordenadora CEUA/ CESED

