



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO  
TECNOLÓGICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PATRÍCIA GABRIELLY DA SILVA PIRES**

**ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA E ANTINOCICEPTIVA DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Pectis elongata* Kunth (ASTERACEAE) QUIMIOTIPO CITRAL.**

**SANTARÉM-PA**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA**

---

- P667a Pires, Patricia Gabrielly da Silva  
Atividade antiedematogênica e antinociceptiva do óleo essencial de *Pectis elongata Kunth* (ASTERACEAE) quimiotipo citral ./ Patricia Gabrielly da Silva Pires. – Santarém, 2022.  
112 fls. : il.  
Inclui bibliografias.
- Orientador: Ricardo Bezerra de Oliveira.  
Coorientadora: Sandra Layze Ferreira Sarrazin.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
1. Cominho. 2. Limãozinho. 3. Citral. 4. Inflamação. 5. Dor. I. Oliveira, Ricardo Bezerra de, *orient.* II. Sarrazin, Sandra Layze Ferreira, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 615.321

**PATRÍCIA GABRIELLY DA SILVA PIRES**

**ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA E ANTINOCICEPTIVA DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Pectis elongata* Kunth (ASTERACEAE) QUIMIOTIPO CITRAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal do Oeste do Pará-UFOPA, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde, junto ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Inovação Terapêutica para a Atenção à Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Bezerra de Oliveira.

**Coorientadora:** Profa. Dra. Sandra Layse Ferreira Sarrazin.

**SANTARÉM-PA**

**2022**

**PATRÍCIA GABRIELLY DA SILVA PIRES**

**ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA E ANTINOCICEPTIVA DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Pectis elongata* Kunth (ASTERACEAE) QUIMIOTIPO CITRAL**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Oeste do Pará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Inovação Terapêutica para atenção à saúde

Conceito:

Data de Aprovação: \_\_\_\_ \ \_\_\_\_ \ \_\_\_\_.

---

Prof. Dr. Ricardo Bezerra de Oliveira – Orientador

Universidade Federal do Oeste do Pará

---

Prof. Dra. Sandra Layse Ferreira Sarrazin - Coorientadora

Universidade Federal do Oeste do Pará

---

Prof. Dra. Leomara Andrade da Silva

Membro Externo ao Programa- INPA

---

Prof. Dra. Elenn Suzany Pereira Aranha

Membro Externo a Instituição

---

Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana

Universidade Federal do Oeste do Pará

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Nádia e Edinho;**

Filhos **Tarcísio e Beatriz;**

Esposo, **Wagner;**

**Avós Adalzira (*in memoriam*) e Seu Osvaldo**

## AGRADECIMENTO

Primeiramente agradeço a **Deus**, pelo dom da vida e em sua infinita misericórdia me deu forças e sabedoria para a realização de mais essa etapa da minha vida.

Agradeço aos meus pais, **Edson** e **Nádia**, por estarem sempre ao meu lado, por serem meu suporte emocional e meu abrigo. Sem o apoio de vocês, eu jamais conseguiria conquistar tudo o que conquistei até aqui. Sem o amor de vocês, eu não saberia qual o significado de amor incondicional. Amo vocês.

Agradeço aos avós, **Osvaldo**, **Adalzira** (*in memorian*) e **Maria** (*in memorian*), sem os quais não conseguiria chegar aqui.

Agradeço ao meu marido, **Wagner**, meus filhos, **Tarcísio** e **Beatriz**, obrigada por todo apoio e paciência em minhas muitas horas de ausência. Não existem palavras que possam expressar o meu amor e gratidão por vocês. Vocês me dão forças para continuar correndo atrás dos meus sonhos. Amo vocês.

Agradeço aos meus irmãos, **Gabriel Nietzsche** e **Priscila**, meu cunhado **Paulo** e aos meus sobrinhos **João Vitor** e **Pietro**, pelo apoio, amor e cuidados. Amo vocês.

Às minhas queridas amigas-irmãs, **Thaís**, **Júlia** e **Cristiane**, da faculdade de farmácia para a vida, meus sinceros agradecimentos pela amizade, apoio, suporte emocional e por sempre acreditarem em mim.

Às minhas queridas amigas, **Luciana**, **Ciane**, **Elaine**, **Ana Júlia**, **Thalita**, **Andréia** e **Roberta** por todo apoio pessoal, todo carinho, toda profunda amizade, minha mais sincera gratidão.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Ricardo Bezerra**, que me acolheu nesta orientação, por ter confiado na minha capacidade, por todo conhecimento transpassado, apoio e orientação durante a realização deste trabalho.

A minha coorientadora, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Sarrazin**, minha “mãe acadêmica/científica”, pessoa que tenho profunda admiração e gratidão, obrigada por todo apoio, incentivo, pelas puxadas de orelha, pelos conhecimentos transmitidos e suas horas dedicadas. Você é um exemplo de profissional que eu quero ser, tão dedicada e apaixonada pelo que faz.

Aos professores do **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSA)**, à **Universidade Federal do Oeste do Pará**, pelo apoio estrutural e acadêmico.

Aos parceiros do **Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental (LabBBEx)**, em especial a **Deise dos Anjos** e **Adenilson Barroso** sem a ajuda de vocês seria impossível a realização desta pesquisa, a vocês meu muito obrigada.

Aos meus colegas e amigos do PPGCSA, **Herman, Monique, Amanda, Daniele, Karina, Thamires**, em especial **Alciene Viana** que se tornou mais que uma amiga, uma irmã, meu muito obrigada pela amizade, pelo apoio dado nos momentos difíceis, pelos momentos de descontração, obrigada por ter tornado mais leve a minha jornada na pós graduação.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Pará** pelo suporte financeiro, ao Programa de Fomento à Elaboração de Dissertações (**PROdissertação/UFOPA**) e Auxílio Financeiro ao Estudante, via **PROAP**.

## EPÍGRAFE

*“Quando se nasce pobre, ser estudioso é o maior ato de rebeldia contra o sistema”.*

**(autor desconhecido)**



## RESUMO

PIRES, P. G. S. **ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA E ANTINOCICEPTIVA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Pectis elongata* Kunth**. 112f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém-PA, 2022.

A espécie *Pectis elongata* Kunth, conhecida no Pará como cominho ou limãozinho, é uma herbácea de fácil cultivo, comercializada livremente nas feiras de Santarém e utilizada por comunidades tradicionais como especiaria e no tratamento de dores e inflamações. Estudos da composição química do seu óleo essencial revelaram a presença de dois quimiotipos distintos: o limoneno mais perila aldeído e os isômeros do citral (neral e geranial), cujas ações anti-inflamatória e analgésica já estão bem estabelecidas na literatura. A principal hipótese investigada nesta pesquisa é de que o óleo essencial obtido da *Pectis elongata* Kunth (OEPE) possa servir como alternativa à terapia padrão da dor e inflamação, minimizando reações adversas como as complicações gastrointestinais causadas pelo uso prolongado de fármacos convencionais, e que a presença do quimiotipo, citral, com pronunciada ação anti-inflamatória e analgésica, além de possuir efeito gastroprotetor, possa ajudar na adesão ao tratamento. Para isso, o objetivo desse trabalho foi determinar o quimiotipo do OEPE de espécimes coletados em Santarém, Pará, e avaliar seu possível efeito antiedematogênico (inflamação) e antinociceptivo (dor). A atividade anti-inflamatória foi induzida por  $\lambda$ -carragenina em modelo de edema de pata em ratos e a atividade analgésica, por formalina, em camundongos. Para isso, foram utilizados o total de 36 ratos e 36 camundongos, dispostos em 6 grupos, contendo 6 animais cada. Para validação dos testes, indometacina e morfina foram utilizadas como controle positivo (edema de pata e teste da formalina, respectivamente), água destilada, controle negativo e óleo mineral, como controle do solvente. O rendimento do óleo após a extração foi de 1%. A análise da composição química mostrou a presença do quimiotipo citral, representando 89,29% da amostra. No teste de atividade antinociceptiva, o OEPE apresentou atividade analgésica apenas na dose 400 mg/kg, tanto na fase neurogênica (78,22%), quanto na fase inflamatória (58,03%), reduzindo o comportamento de dor (lambidas e mordidas) dos camundongos. O teste de edema de pata em ratos, apresentou atividade anti-inflamatória, na redução do edema, nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg, com valores máximos de redução (70,2% e 70,5%, respectivamente) na 1ª hora do experimento, seguido da 24ª hora, com redução de (52,8% e 58,1%). A partir dos resultados obtidos, é possível sugerir que o OEPE, quimiotipo citral, apresenta propriedades analgésicas, atuando na inibição da dor central e periférica além de ter promovido redução do edema da pata, mostrando também potencial anti-inflamatório.

**Palavra-chave:** Cominho, limãozinho, citral, inflamação, dor.

## ABSTRACT

PIRES, P. G. S. **ANTI-EDEMATOGENIC AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF *Pectis elongata* Kunth ESSENTIAL OIL**. 112f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém-PA, 2022.

The species *Pectis elongata* Kunth, known in Pará as cumin or little lemon, is an easy-to-grow herbaceous plant, sold freely at fairs in Santarém and used by traditional communities as a spice and to treat pain and inflammation. Studies of the chemical composition of its essential oil revealed the presence of two distinct chemotypes: limonene plus peryl aldehyde and citral (neral and geranial), whose anti-inflammatory and analgesic actions are already well established in the literature. The main hypothesis investigated in this research is that the essential oil obtained from *P. elongata* Kunth (EOPe) can serve as an alternative to standard therapy for pain and inflammation, minimizing adverse reactions such as gastrointestinal complications caused by the prolonged use of conventional drugs and that the presence of the chemotype, citral, with pronounced anti-inflammatory and analgesic action, in addition to having a gastroprotective effect, can help with adherence to treatment. For this, the objective of this work was to determine the EOPe chemotype of specimens collected in Santarém, Pará, and to evaluate its possible antiedematogenic (inflammation) and antinociceptive (pain) effect. The anti-inflammatory activity was induced by  $\lambda$ -carrageenan in a paw edema model in rats and the analgesic activity by formalin in mice. For this, a total of 36 rats and 36 mice were used, arranged in 6 groups, containing 6 animals each. For validation of tests, indomethacin and morphine were used as positive control (paw edema and formalin test, respectively), distilled water as the negative control, and mineral oil as solvent control. The oil yield after extraction was 1%. The chemical composition analysis showed the presence of the citral chemotype, representing 89.29% of the sample. In the antinociceptive activity test, EOPe showed analgesic activity only at a dose of 400 mg/kg, both in the neurogenic phase (78.22%) and in the inflammatory phase (58.03%), reducing pain behavior (licking and biting) of mice. The paw edema test in rats showed anti-inflammatory activity in reducing edema at doses of 200 mg/kg and 400 mg/kg, with maximum reduction values (70.2% and 70.5%, respectively) in the 1st hour of the experiment, followed by the 24th hour, with a reduction of (52.8% and 58.1%). Based on the results obtained, it is possible to suggest that EOPe, citral chemotype, has analgesic properties, inhibiting central and peripheral pain, in addition to promoting a reduction in paw edema, and showing anti-inflammatory potential.

Keywords: Cumin, lemon, citral, inflammation, pain.

## ABREVIATURAS E SIGLAS

**5-HT**- 5-hidroxitriptamina

**A4** – Lipoxina

**AA**- Ácido araquidônico

**AIEs**- Anti-inflamatórios esteroides

**AINEs**- Anti-inflamatórios não esteroides

**AMPA**-  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico

**AMPc**- Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

**ANOVA**- Análise de variância

**ATP**- adenosina trifosfato

**CEUA**- Comitê de Ética no uso de Animais

**CGRP**- Gene da calcitonina

**CO<sub>2</sub>**-Gás Carbônico

**COX**- Ciclooxygenase

**DAMPs**- Padrões Moleculares Associados a Danos

**DL<sub>50</sub>** – Dose letal média

**DNA**- Ácido desoxirribonucleico

**DXP**- 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato

**eNOS**- Óxido nítrico sintase endotelial

**FAPR**- Receptor acoplado à proteína G

**FID**- Detector de ionização de chama

**GABA**- Ácido gama-aminobutírico

**GCMS**- Cromatografia gasosa acoplada em espectrometria de massas

**HETE**- Ácido hidroxieicosatetraenóico

**HPETE**- Ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos

**I.p**- Intrapertoneal

**IFN**- Interferons

**IFN $\gamma$** - interferon gama

**IL-1**- Interleucina 1

**IL-3**- Interleucina 3

**IL-4**- Interleucina 4

**IL-6**- Interleucina 6

**IL-10**- Interleucina 10  
**IL-12**- Interleucina 12  
**iNOS**- óxido nítrico sintase induzível  
**LO**- lipoxigenases  
**LT**- Leucotrienos  
**M1**- Via clássica  
**M2**- Via alternativa  
**MEP**- Fosfato de metileritritol  
**MVA**- Mevalonato  
**NK**- Natural killer  
**NMDA**- N-metil D-Aspartato  
**nNOS**- Óxido nítrico sintase neuronal  
**NO**- Óxido nítrico  
**OEPe**- Óleo Essencial da *Pectis elongata*  
**OEs**- Óleos Essenciais  
**PAF**- Agregação plaquetária  
**PAMPs**- Padrões moleculares associados a patógenos  
**PGD2**- Mastócitos de prostaglandina D2  
**PGE2**- Prostaglandina E2  
**PGI2**- Glicolipídios fenólico – 2  
**PGs**- Prostaglandinas  
**PIs**- Prostaciclinas  
**PMN**- Polimorfonucleares  
**PRR**- Receptores de reconhecimento de padrão  
**RENISUS**- Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS  
**SNC**- Sistema Nervoso Central  
**SUS**- Sistema Único de Saúde  
**TLRs**- *Toll-like receptors*  
**TNF**- Fator de necrose tumoral  
**TNFF- $\alpha$** - Fator de necrose tumoral alfa  
**TXA**- Tromboxanos A  
**TXs**- Tromboxanos

**UFOPA- Universidade Federal do Oeste do Pará**

**V.O- Via oral**

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

- °C- Graus Celsius
- cm- Centímetros
- g- Grama
- h- Hora
- Km/h- Quilômetros Por Hora
- m/seg- Metros Por Segundos
- mg- Miligrama
- mL- Mililitro
- $\alpha$ - Alfa
- $\beta$ - Beta
- $\delta$ - Delta
- $\theta$ - Theta
- l- Lota
- $\kappa$ - Kappa
- $\lambda$ - Lambida
- $\mu$ - Mu
- $\mu$ L- Microlitro
- v- Nu

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> (a) <i>Pectis elongata</i> Kunth planta inteira; (b) Flores, (c) Folhas com glândulas de óleo.....	<b>23</b>
<b>Figura 2:</b> Metabolismo primário do carbono e origem dos terpenos e monoterpenos.....	<b>28</b>
<b>Figura 3:</b> Citral e seus isômeros (neral e geranial).....	<b>29</b>
<b>Figura 4:</b> Produção de prostanóides (tromboxanos e prostaglandinas) a partir do metabolismo do ácido araquidônico.....	<b>41</b>
<b>Figura 5:</b> Mecanismo de ação dos AEs e AINEs e efeitos adversos.....	<b>50</b>
<b>Figura 6:</b> Transdução periférica.....	<b>54</b>
<b>Figura 7:</b> Ativação dos neurônios nociceptivos.....	<b>58</b>
<b>Figura 8:</b> Mecanismo de ação dos analgésicos opioides e efeito adverso.....	<b>60</b>
<b>Figura 9:</b> Secagem da <i>Pectis elongata</i> em temperatura ambiente.....	<b>65</b>
<b>Figura10:</b> Óleo essencial da <i>Pectis elongata</i> Kunth.....	<b>66</b>
<b>Figura 11:</b> Experimento de edema de pata realizado em pletismômetro digital.....	<b>69</b>
<b>Figura 12:</b> Percentual do volume de edema.....	<b>76</b>
<b>Figura 13:</b> Percentual de inibição de edema.....	<b>78</b>
<b>Figura 14:</b> Tempo médio (seg) de lambedura da pata do camundongo nas duas fases da nocicepção.....	<b>81</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Constituintes químicos presentes no óleo essencial de <i>Pectis elongata</i> Kunt, coletada na cidade de Santarém PA.....	74
<b>Tabela 2:</b> (%) inibição de edema nos grupos testes.....	78
<b>Tabela 3:</b> % de inibição no tempo de lambida nas doses testes.....	82



# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>19</b>
2.1 PLANTAS MEDICINAIS .....	19
2.1.1 Família Asteraceae .....	21
2.1.2 <i>Pectis elongata</i> Kunth .....	22
2.1.4 Composição Química .....	24
2.1.5 Óleos Essenciais .....	25
2.1.6 Terpenos e monoterpenos .....	26
2.1.7 Citral e propriedades biológicas .....	29
2.2 INFLAMAÇÃO .....	31
2.2.1 Mediadores Inflamatórios .....	35
2.3 TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO .....	44
2.3.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) .....	45
2.3.2 Diferentes AINEs .....	46
2.3.3 Glicocorticoides (AIEs) .....	47
2.4 TESTE ANTIEDEMATOGÊNICO .....	50
2.5 NOCICEPÇÃO E DOR .....	51
2.5.1 Conceitos e Classificação .....	51
2.5.2 Transdução .....	53
2.5.3 Transmissão .....	54
2.5.4 Modulação .....	56
2.5.5 Mediadores de dor .....	57
2.6 TRATAMENTO DA DOR .....	59
2.7 TESTE ANTINOCICEPTIVO .....	61
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>64</b>
3.1 OBJETIVO GERAL: .....	64
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	64
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>64</b>
4.1 MATERIAL BOTÂNICO .....	64
4.1.1 Extração do óleo essencial .....	65
4.1.2 Análise da composição química do óleo essencial .....	67
4.2 ANIMAIS UTILIZADOS NO ESTUDO .....	68
4.3 TESTE FARMACOLÓGICO .....	68
4.3.1 Atividade Antiedematogênica - edema de pata induzido por carragenina .....	68
4.3.2 Atividade Antinociceptiva - Teste de Formalina .....	70
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	72
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>72</b>
5.1. RENDIMENTO DO ÓLEO ESSENCIAL .....	72
5.2 COMPOSIÇÃO QUÍMICA .....	73
5.3 ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA – EDEMA DE PATA INDUZIDO POR CARRAGENINA .....	76
5.4 ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA - TESTE DE FORMALINA .....	81
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>112</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A inflamação é definida como mecanismo de proteção do organismo contra agentes agressores que envolve uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas, as quais o organismo recorre para localizar, inativar e destruir o agente agressor, além de promover a cicatrização e reparação do tecido danificado (VILLANUEVA et al; 2017). É desencadeada após dano celular causado por agentes patogênicos (vírus, bactérias, parasitas), agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas) e reações imunológicas, e apresenta sinais clínicos característicos tais como rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional, resultantes dos fenômenos vasculares e celulares do processo inflamatório (JEONG et al., 2013; RIBEIRO et al., 2015).

Já a dor é definida como uma experiência desagradável sensorial e emocional associada a uma lesão tecidual real ou potencial (GARLAND, 2012) sendo um sinal clínico, que afeta o psicológico e a vivência social, o que prejudica diretamente a qualidade de vida (NASCIMENTO & NASCIMENTO, 2020).

O tratamento clínico padrão das doenças inflamatórias é baseado em anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e esteroidais (AIEs), também conhecidos como glicocorticóides (FREITAS et al. 2019). Já a terapia da dor tem como base analgésicos opioides e AINES. Entretanto, há diversos problemas relacionados a estes medicamentos que, em sua maioria, são sintéticos, e apresentam reações adversas, tais como supressão da resposta a infecção ou lesões (RANG et al., 2011), úlceras gastrintestinais, desordens renais, problemas cardiovasculares (NONATO et al., 2012; SANTOS et al. 2012), efeito depressor da respiração, náuseas e alterações de humor (CALIXTO et al., 2000; CID, 2008; FLETCHER, 2011). Uma alternativa a tais medicamentos são as plantas medicinais, que oferecem importante perspectiva na identificação de compostos bioativos (MARMITT et al. 2015).

A utilização de plantas medicinais é uma prática importante na área da saúde. A disponibilização de plantas medicinais e de fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) tem alavancado a utilização da fitoterapia de base científica, extraída do conjunto de plantas de fácil acesso utilizadas por uma população durante gerações,

que geralmente era a única opção para o tratamento de seus males (LORENZI & MATOS, 2002).

No Estado do Pará, entre as populações tradicionais (ribeirinhos, quilombolas e indígenas) o conhecimento que se tem sobre plantas medicinais, seus usos e aplicações terapêuticas, às vezes é o único recurso disponível para o tratamento de enfermidades, devido a questões econômicas e à distância da zona rural para a zona urbana (PINTO et al., 2006), tornando difícil o acesso dessas comunidades aos medicamentos convencionais. No entanto, as atividades curativas atribuídas pelos povos tradicionais, na maioria das vezes, não possuem estudos científicos comprobatórios de sua eficácia, podendo representar um risco para a saúde do usuário causada pelo seu uso indevido (TEIXEIRA et al.2014).

Um exemplo de planta usada tradicionalmente é a espécie *P. elongata* Kunth, pertencente à família Asteraceae, uma herbácea popularmente conhecida no Pará, como “cominho” ou “limãozinho” (BAUTISTA, 1987) e em outras regiões como, alecrim do mato, alecrim-limão, alecrim-bravo, cuminim-bravo (LIPORACCI, 2014). Esta espécie tem sido utilizada na medicina popular no preparo de chás para tratamento de “doenças do ar”, febres (BAUTISTA,1987), flutuações de consciência, gemidos, fala desconexa, dores de cabeça e pescoço, tremores, convulsões, salivação, vômitos, inflamação do trato geniturinário (RODRIGUES, 2006), inflamação estomáca, além de tratamento para hipotensão (AGRA; DE FREITAS, BARBOSA, 2007). Até o momento, poucas são as pesquisas sobre as ações farmacológicas de *P. elongata*, apresentando apenas ação bacteriostática e fungicida, já estudadas (PRUDENT, 1995).

A espécie apresenta em sua composição química as substâncias neral e geranial como constituintes majoritários. Tais substâncias são isômeros, e juntas constituem o citral; um aldeído alifático natural da série de terpenos, principal constituinte de monoterpenos (MLA, 2021; DUDAI et al. 2005). De acordo com de Sá, Andrade, e de Sousa (2013), os monoterpenos têm ação anti-inflamatória, inibindo a produção de leucotrieno (AHN et al. 2001), na liberação de histamina e/ou serotonina, 5- lipoxigenase e / ou ciclooxygenase, (QUINTANS-JÚNIOR et al. 2011), além da diminuição do fator de necrose tumoral TNF, um biomarcador de inflamação (SILVA, 2020). A diminuição/ inibição desses mediadores inflamatórios, mostram atividade

anti-inflamatória e analgésica (SILVA, 2020; NISHIJIMA et al. 2014). Pesquisas com outras espécies de plantas medicinais que contém em sua composição neral e geranial também tem mostrado ação anti-inflamatória e analgésica (GBENOU et al., 2013; LIAO et al. 2015).

Levando em consideração dados farmacológicos, químicos e etnobotânicos do gênero *Pectis* L. e de outras espécies que apresentam composição química similar à *P. elongata*, com ação analgésica e anti-inflamatória, propomos neste projeto avaliar se o óleo essencial da espécie *P. elongata*, apresenta atividade antinociceptiva e anti-edematogênica, contribuindo dessa forma, como a descoberta de novas fontes de substâncias naturais bioativas, podendo ser um potencial fármaco, com menos efeitos adversos. Em adição, os resultados podem validar o uso desta planta pelas comunidades tradicionais, oferecendo maior segurança e eficácia, agregando valor à biodiversidade da nossa região.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Plantas medicinais**

O Brasil possui a maior parcela de biodiversidade do mundo, em torno de 15% a 20% (BRASIL, 2011). As plantas estão entre os elementos que formam a biodiversidade, constituindo-se como a matéria-prima para a produção de fitoterápicos e outros medicamentos. Cerca de 82% da população brasileira, utiliza produtos à base de plantas medicinais nos seus cuidados com a saúde, seja pelo conhecimento da medicina tradicional indígena, quilombola, entre outros povos e comunidades tradicionais (BRASIL, 2012), seja pelo uso advindo da medicina popular, de transmissão oral entre gerações, ou nos sistemas oficiais de saúde, como prática de cunho científico, orientada pelos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) (PESTANA, 2014).

A região amazônica possui rica diversidade de plantas medicinais sendo que já foi relatado mais de 2.000 OEs e aromas oriundos de plantas aromáticas, muitos

com excelentes condições de exploração econômica e aproveitamento no mercado nacional e internacional de fragrâncias e cosméticos (MAIA et al. 2008).

Plantas aromáticas são aquelas que podem gerar, por algum processo físico-químico, um produto aromático. Elas podem ser aproveitadas do ponto de vista comercial ou industrial de distintas maneiras: como material vivo, material fresco, material seco (inteiro, picado ou moído) ou para obtenção de extratos (BANDONI, 2008) e OEs.

Os OEs são metabólitos secundários extraídos de diversas partes de plantas, possuem composição química complexa e garantem aos vegetais vantagens adaptativas no meio em que estão inseridos (OUSSALAH et al., 2007). A composição química dos OEs varia entre as espécies e partes de um mesmo vegetal. De acordo com Gobbo-neto e Lopes (2007), uma mesma espécie botânica pode ser afetada pelo local de cultivo, condições de coleta, estabilização e estocagem, além dos fatores edafoclimáticos (relativo aos solos e ao clima). Os constituintes dos OEs são principalmente os derivados terpênicos, como os mono e sesquiterpenos e os fenilpropanoides (SOLÓRZANO-SANTOS; MIRANDA-NOVALES, 2012).

O conhecimento da composição química dos OEs, se faz necessário para avaliar o valor comercial de seus constituintes, além do interesse farmacêutico, pois apresentam as mais diversificadas atividades farmacológicas, que se destacam principalmente pelas características antimicrobiana, antiparasitária, sedativa, antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória e antinociceptiva (HENRIQUES et al. 2007)

Frente a isso, a grande importância das plantas medicinais no cuidado à saúde tem sido reconhecida pelos profissionais e programas de assistência à saúde. Neste sentido, o Conselho Nacional de Saúde aprovou a portaria nº 971 de 2006, que propõe a inclusão das plantas medicinais e da fitoterapia como opções terapêuticas no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a). Ainda em 2006, o Ministério da Saúde elaborou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada pelo Decreto no 5.813, de 22 de junho de 2006. Esta política tem como um de seus objetivos incentivar a pesquisa com plantas medicinais, com o intuito de garantir a segurança e eficácia da utilização destas plantas e de fitoterápicos pela população (BRASIL, 2006b). Em 2006 foi criada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de

Interesse ao SUS (RENISUS) com o intuito de difundir o uso de plantas medicinais pelos brasileiros no sistema público de saúde (BRASIL, 2006c).

De acordo com Correia e colaboradores (2018) das 71 espécies presentes na RENISUS, no entanto, somente 17 ocorrem na Amazônia, com um percentual de representação de 24%. E entre as 17 espécies, 8 são nativas da Amazônia e uma não foi encontrada sua origem.

Nesse contexto, a pesquisa envolvendo potenciais novas espécies que possam ser incluídas no RENISUS é de clara importância e justifica-se pelos imagináveis benefícios como descoberta de novos compostos bioativos, pesquisas científicas e divulgação de propriedades terapêuticas, além de validar ou não o uso popular de uma determinada espécie vegetal contribuindo para o descobrimento de possíveis drogas vegetais com potencial uso farmacológico. E neste segmento se destaca a *P. elongata* pertencente à família Asteraceae que é nosso objeto de estudo.

### 2.1.1 Família Asteraceae

A família Asteraceae Bercht. & J. Presl é considerada uma das mais importantes entre as fanerógamas, representando cerca 10% do total da flora de Angiospermas do planeta, encontrando-se distribuída na maior parte das comunidades vegetais do mundo, apresentando cerca de 25.000 - 35.000 espécies (MANDEL et al., 2019), com maior diversidade de espécies nas regiões de clima temperado e subtropicais não florestais (JUDD et al., 2009). No Brasil, é representada por aproximadamente 297 gêneros e 2.143 espécies (FLORA BRASIL, 2020). A literatura registra que as folhas são utilizadas por comunidades tradicionais contra dores estomacais, cólicas, febre (BAUTISTA, 1987; SCHULTES; RAFFAUF, 1990), hipertensão, gripes, resfriados (AGRA et al. 2007) e calmante (OLIVEIRA, 2011).

Em geral, as espécies de *Pectis* têm aromas agradáveis de frutas cítricas, cominhos e orégano, devido à presença de constituintes monoterpênicos em suas composições voláteis, como citral (neral mais geranial),  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno, limoneno, perila aldeído, aldeído de cominho, carvona, *p*-cimeno, e timol (TEISSEIRE, 1994).

As espécies do gênero *Pectis* mais estudadas, tanto sobre seus componentes químicos quanto sobre seu uso tradicional, são: *P. floribunda*; *P. angustifolia*; *P.*

*papposa*; *P. prostata* Cav.; *P. apodocephala* Baker; *P. oligocephala*; *P. brevipedunculata* Sch. Bip; *P. linifolia* L.; *P. haenkeana* (DC.) Sch. Bip; *P. jangadensis* S. Moore; *P. multiseta* var. *ambigua* (Fernald) DJ Keil e *P. elongata* Kunth (MASSING et al., 2021). Este último será nosso objeto de estudo.

### 2.1.2 *Pectis elongata* Kunth

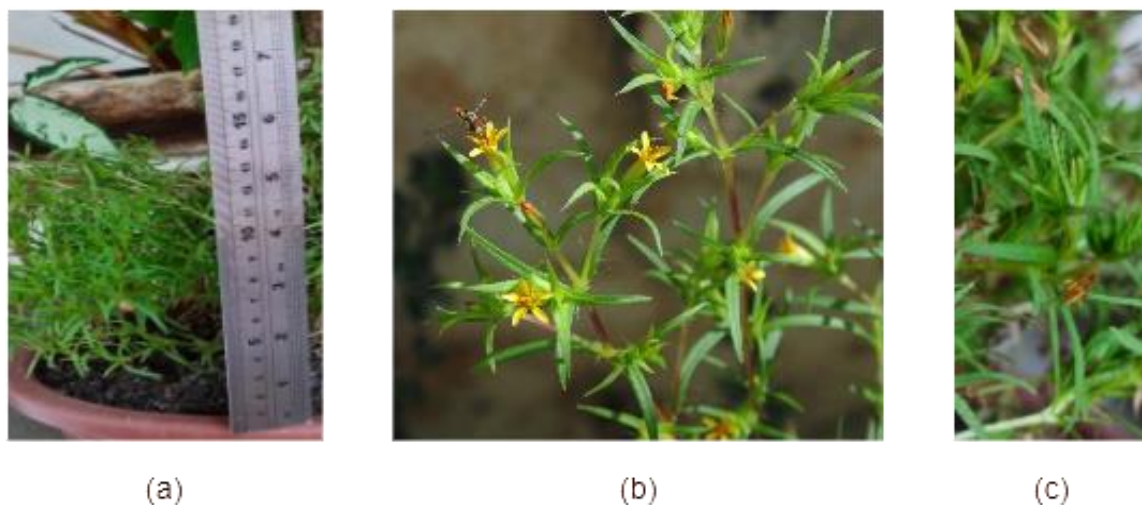
*Pectis elongata* Kunth (Figura 1) pertence à família Asteraceae e é encontrada na América Central e do Sul, e em todo o Brasil, Guiana, Colômbia, Venezuela e Índias Ocidentais. (KEIL, 1983; BAUTISTA, 1987). Mais conhecida como, Alecrim do mato, alecrim-bravo, cuminim-bravo (LIPORACCI, 2014) “cuminho” e “limãozinho” nos estados do Pará e Amapá, Norte do Brasil, pelo cheiro, que lembra cominho (*Cuminum cyminum*, Apiaceae) e citronela *Cymbopogon citratus* (Capim-cidreira) (SILVA et al. 2005).

As principais características de *P. elongata* é que ela é uma erva anual, é uma planta que germina, floresce no período de um ano, mede cerca de (15-50 cm), ereta, com folhas violetas e flores ligeiramente amarelas roxeadas, folhas pontiagudas e cheias de glândulas contendo óleo (BAUTISTA, 1987).

Estudos da composição química realizada com OEs de *P. elongata* provenientes de Belém-PA e Macapá-AP, identificaram os principais constituintes dos óleos com o quimiotipo: perila aldeído (51,7% e 64,6%) e limoneno (43,7% e 33,7%). Os principais compostos encontrados no óleo da amostra seca de outro espécime coletado no Amapá foram o aldeído de perila (81,9%), seguido por seus derivados de oxidação, o álcool de perila (5,6%) e o ácido de perila (4,0%). A maior porcentagem de aldeído de perila nas amostras secas deve-se à perda de limoneno durante a etapa de secagem (DA SILVA; ANDRADE; MAIA, 2005).

De acordo com Massing e colaboradores (2021) foi identificado a composição química do óleo essencial de *P. elongata* (OEPe) da planta inteira, com ocorrência em Santarém-PA, a presença de citral (39,1% de neral e 47,7% de geranial).

**Figura 1:** *Pectis elongata* Kunth



Fonte: (a) e (c): Registro fotográfico - Sandra Sarrazin (2021). (b) [https://www.flickr.com/photos/jardin\\_boricua](https://www.flickr.com/photos/jardin_boricua)

### 2.1.3 Uso Tradicional

Em 2017, Pagani, Santos e Rodrigues publicaram um estudo sobre o uso das plantas medicinais utilizadas por ribeirinhos da Amazônia brasileira, onde descrevem o uso de chás de raízes de *P. elongata* para tratar “doenças do ar”, que atingem principalmente crianças e cujos sintomas incluem febre, flutuações de consciência, gemidos, fala desconexa, dor de cabeça e pescoço, tremores, convulsões, salivação e vômitos. Esses sintomas também podem estar associados ao tétano, sarampo e hepatite (BAUTISTA,1987).

Habitantes do Jaú, Parque Nacional, estado do Amazonas, Brasil, fazem menção ao uso do chá de folhas de *P. elongata* em distúrbios geniturinários. Há descrição do uso da *P. elongata* associada à gordura de *Tapirus terrestres* L. (*Tapiridae*, anta), que também é usado para facilitar o parto, (RODRIGUES, 2006). No estudo sobre o levantamento da diversidade de plantas de usos medicinais na flora do Cariri Paraibano, Brasil, relatou-se o uso do infuso da planta inteira como



estomático e contra hipertensão. O infuso xarope das folhas e partes inteiras (SILVA, 2015) são empregados contra gripes e tosses (AGRA et al. 2007).

A infusão de partes inteiras de *P. elongata* é indicada para o tratamento da hipotensão no nordeste brasileiro (AGRA; DE FREITAS, BARBOSA, 2007). Além disso, a infusão de ervas da *P. elongata* existentes na Guiana Francesa é usada na preparação de chás e temperos pela população da Creóla, em substituição à citronela *Cymbopogon citratus* (DC) (GRENAND; MORETTI; JACQUEMIN, 1987). Bautista (1987) também relata o uso da planta para o tratamento de febre no Brasil.

Portanto, a utilização dessa erva já é descrita em estudos etnobotânicos para tratamento de dores e inflamações em geral, tais como, inflamação gástrica (estomático) (AGRA et al. 2007) e inflamações geniturinários (distúrbios geniturinários) (RODRIGUES, 2006).

#### 2.1.4 Composição Química

O metabolismo vegetal está condicionado a processos fotossintéticos e pode ser dividido em metabolismo primário e secundário. Dos processos que ocorrem no metabolismo primário são obtidos os lipídeos, as proteínas, os carboidratos e os ácidos nucleicos (OLIVEIRA, 2002).

As substâncias ativas, em sua maioria, são produtos de metabolismo secundário dos vegetais. Em cada espécie há diferentes substâncias resultantes do metabolismo secundário, as quais fornecem à planta uma característica química pertinente. Os metabólitos secundários se mostram importantes para a produção de fármacos, assim, o estudo de produtos naturais e a química medicinal são uma boa estratégia para descoberta de fármacos inovadores (NEWMAN e CRAGG, 2007; BARREIRO e BOLZANI, 2009).

Uma ampla gama desses constituintes químicos pode ser identificada nos OEs, havendo referências da presença de hidrocarbonetos terpênicos, álcoois simples e terpênicos, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas, cumarinas dentre outras, no entanto, a grande maioria dos OEs é constituída de uma mistura de derivados fenilpropanóides ou de terpenóides, sendo que os últimos preponderam (SIMÕES et al. 2016; VITTI e BRITO, 2003).

### 2.1.5 Óleos Essenciais

Os óleos essenciais (OEs) em geral, são misturas líquidas a temperatura ambiente, que possuem uma série de substâncias extraídas a partir de várias partes das plantas aromáticas (ZHRAN; ABOU-TALEB; ABDELGALEIL, 2017).

Apresentam características físico-químicas específicas, tais como: constituição líquida à temperatura ambiente, aspecto oleoso, incolor ou levemente amarelado, baixa estabilidade quando exposto ao ar, umidade, luz, calor e metal (SIMÕES et al., 2016). Podem ser sintetizados em todos os órgãos vegetais (botões florais, folhas, sementes, frutos, galhos/ramos, raízes, lenho ou cascas), sendo secretados e armazenados em estruturas secretoras específicas e altamente especializadas como tricomas glandulares, cavidades e canais/dutos de resina (BAKKALI et al., 2008; DONATO et al., 2020; LI et al., 2020).

Outra característica dos OEs é que eles não se misturam à água, e podem ser extraídos de diferentes modos, como hidrodestilação, destilação a vapor, CO<sub>2</sub> supercrítico, ou com a utilização de solventes orgânicos ou gorduras. O óleo obtido de uma planta serve como característica para aquela espécie (TROMBETTA et. al, 2005) mesmo que óleos diferentes apresentem compostos iguais qualitativamente, diferenças quantitativas farão com que aquele óleo tenha propriedades químicas e biológicas diferentes (EDRIS, 2007). Outro aspecto é que pelo fato de serem naturais e biodegradáveis geralmente apresentam baixa toxicidade aos mamíferos e por poderem atuar sobre várias moléculas-alvo ao mesmo tempo, quando comparado a fármacos sintéticos, tornam-se substâncias chaves para a pesquisa de novos medicamentos (FIGUEIREDO et al., 2008).

Alguns fatores bióticos e abióticos têm grande influência na composição química e no rendimento dos óleos essenciais, incluindo a genética das plantas bem como alguns fatores estressantes como estresse hídrico, excesso de luz, pragas e ataque de predadores. Ainda que essa diferença de fatores prevaleça, é possível que os óleos essenciais apresentem uma semelhança na composição química e análise quantitativa de uma planta pertencente à mesma família botânica (SILVESTRE et al., 2019).

A literatura relata várias atividades biológicas dos OEs, entre eles: ação gastrointestinal (RIAZ; KHAN; QAZI, 2020), antiparasitária (AZADBAKHT et al., 2020), estimulante do sistema respiratório (LIU et al. 2020), ajudam melhorando quadros de ansiedade e depressão (SOHRABI et al. 2017), possuem atividade antioxidante (GHANIMA et al., 2020), atividade antitumoral (XIE et al., 2020), atividade antinociceptiva (HERNANDEZ-LEON et al., 2020), ação anti-inflamatória (MATULYTE et al., 2020) e muitas outras.

Os aspectos de caracterização química dos OEs podem ser obtidos por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, sendo que alguns óleos apresentam mais de 60 compostos diferentes. Os componentes majoritários às vezes representam mais de 85% do total, enquanto outros compostos aparecem em quantidades ínfimas, embora a proporção não esteja relacionada com a grandeza de sua atividade, podendo esta inclusive ser fundamental para a ação farmacológica dos demais (GALINDO et al. 2010).

Os OEs são constituídos quimicamente principalmente de terpenos (cerca de 90%) (BAKKALI et al., 2008), incluindo mono e sesquiterpenos com origem a partir do ácido mevalônico e de fenilpropanóides, originados do ácido chiquímico (BIZZO; HOVELL; REZENDE, 2009; SIMÕES et al., 2016).

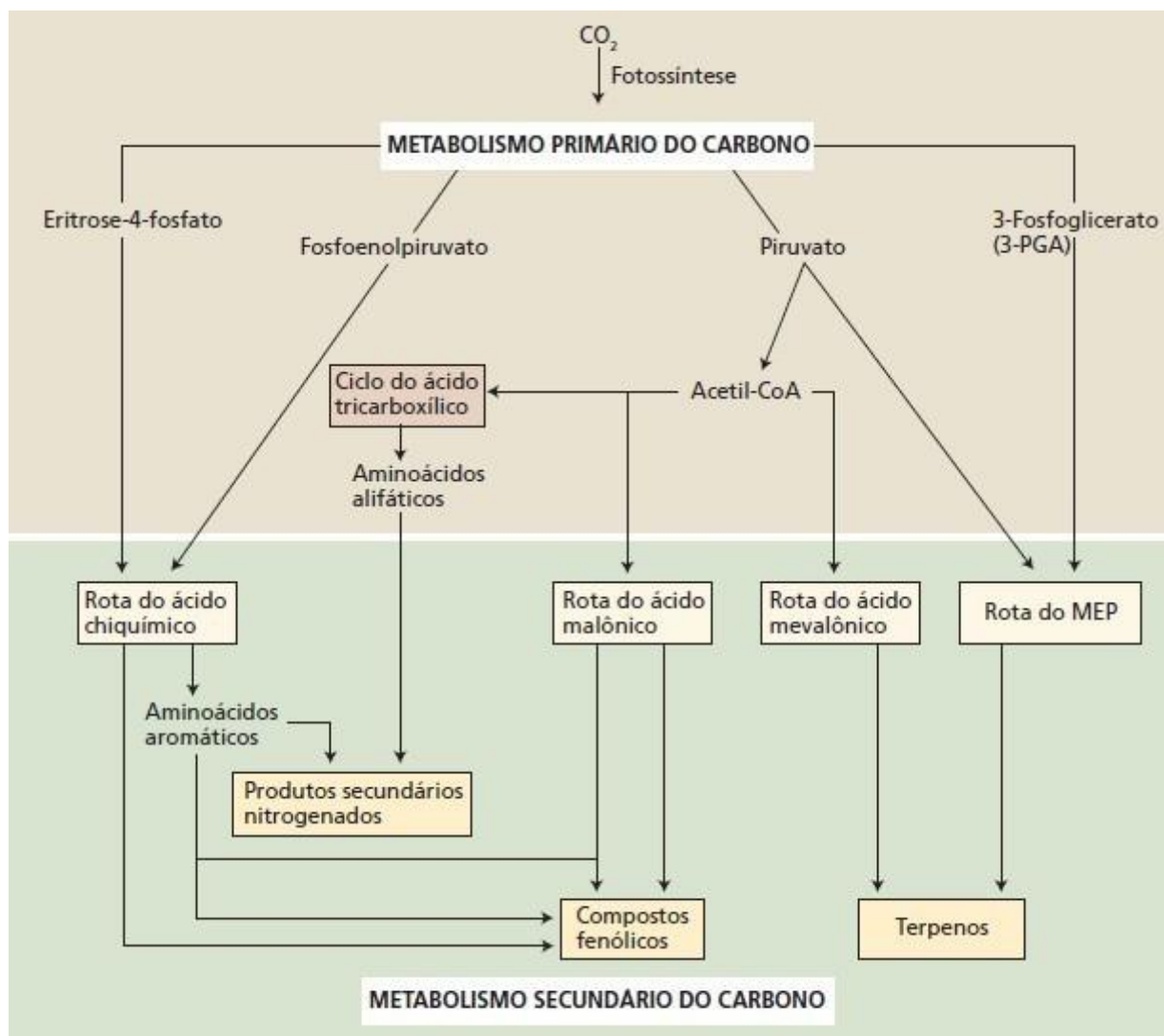
#### 2.1.6 Terpenos e monoterpenos

Os terpenos, também designados por terpenóides ou isoprenóides abrangem a maior e mais importante classe de substâncias derivadas de plantas, fungos e organismos marinhos (NIEDERBACHER; WINKLER; SCHNITZLER, 2015). Os compostos terpenicos classificam-se acordo com a sua unidade de isopreno (5C), monoterpenos (10C), sesquiterpenos (15C); diterpenos (20C); sesterpenos (25C); triterpenos (30C); tetraterpenos (40C) e polisoprenóides (nC) sendo os sesquiterpenos e os monoterpenos os constituintes de maior abundância (MURAKAMY et al., 2004).

A biossíntese dos terpenos (Figura 2) conta com uma via citosólica ou rota do mevalonato (MVA) e outra plastidial ou rota do 5-fosfato de 1-desoxi-D-xilulose (DXP). Ambas conduzem à produção de isômeros do isopreno, o difosfato de isopentenila

(IPP) e/ou o difosfato de gama, gama-dimetilalila (DMAPP), os quais constituem os monômeros a partir dos quais se originarão os diferentes terpenos. A partir da condensação de uma molécula de IPP com DMAPP forma-se o difosfato de geranila (GPP), precursor dos monoterpenos (BOUVIER; RAHIER; CÂMARA, 2005; DEWICK, 2002). Anteriormente era amplamente aceito que as plantas produziam IPP através de uma via citoplasmática de mevalonato (MVA). No entanto, estudos revelaram que uma via recém-descoberta de fosfato de metileritritol (MEP), também conhecida como “rota de Rhomer” ou, ainda, como a rota do 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato (DXP), para a biossíntese de monoterpenos é mais dominante em espécies de capim-limão (GUPTA; GANJEWALA, 2015; MUKARRAM et al 2021).

**Figura 2:** Metabolismo primário do carbono e origem dos terpenos e monoterpênos.



Fonte: <http://www.ledson.ufla.br/metabolismo-secundario/>

Os monoterpênos devido a seu baixo peso molecular, costumam ser voláteis, sendo, portanto, os constituintes dos OES e das essências voláteis, atuando principalmente na atração de polinizadores. Podem ser isolados através de destilação ou extração e atualmente são conhecidos mais de 1.000 monoterpênoides naturais (OLIVEIRA et al., 2003)

Os principais monoterpênos esqueleticos C<sub>10</sub> encontrado no óleo de *P. elongata* e outros óleos de *Pectis L.* podem ser descritos de acordo com sua via biossintética: neral e geranial dispostas em um esqueleto de tipo acíclico,  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno em um esqueleto do tipo pinano, e limoneno, *cis*- e óxido de *trans*-limoneno,

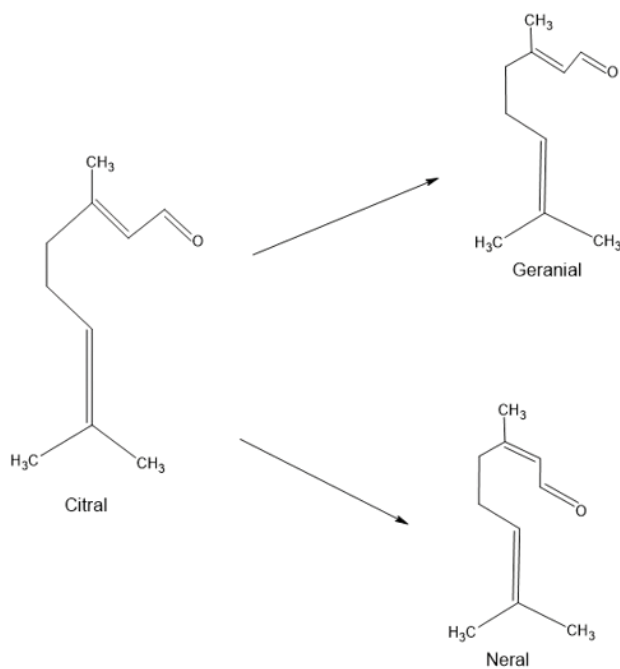
perila aldeído, cominho aldeído, carvona, *p*-cimeno, timol e carvacrol em um esqueleto *p*-metano (TEISSEIRE, 1994).

### 2.1.7 Citral e propriedades biológicas

O quimiotípo majoritário encontrado no OE da *P. elongata* em muitos estudos sobre a composição química da espécie, conta com a biocomposição de um monoterpeno, o citral (isômeros do neral e geranial), sendo este monoterpeno a molécula mais representativa, constituindo 90% de OEs, e dotado de uma grande variedade estrutural (BAKKALI et al., 2008).

Os monoterpenos neral e geranial são isômeros do citral (Figura 3), substâncias encontradas em plantas aromáticas, que contém o mesmo aroma do limão. A exemplo, a espécie *Lippia alba*, que apresenta citral como componente majoritário, em estudos com seu óleo essencial mostrou ação biológica como: bacteriostático, fungistático, intensificador cítrico, odorizador de ambiente e repelente de insetos (SHUKLA et al. 2009; DA SILVA JÚNIOR, 2019).

**Figura 3:** Citral e seus isomêros (neral e geranial)



Autor: Patrícia Pires (2022)

Em relação ao seu potencial farmacológico, o OE de *P. elongata* mostrou atividade antimicrobiana frente as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (MASSING et al. 2018; PRUDENT, 1995) e cepas de *Mycobacterium smegmatis*, além de propriedades fungistáticas em cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus niger*, (para patógenos humanos) *Cylindrocarpon mali*, *Botrytis cinerea*, *Stereum purpureum*, *Sclerotinia sclerotiorum*, para os fitopatógenos (PRUDENT, 1995). Outros estudos mostraram que o citral e seus isômeros (neral e geranial), presentes no OE de *Cymbopogon citratus*, apresentou atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica (GBENOU et al.,2013).

Liao e colaboradores (2015), ao estudarem os frutos de *Litsea cubeba* Lour, identificaram propriedades anti-inflamatórias do neral e geranial (citral) separadamente. Os autores observaram que o componente químico neral, além de apresentar atividade anti-inflamatória mais potente que o geranial, ainda apresentou atividade antioxidante significativa.

Nishijima e colaboradores (2014) em pesquisa sobre mecanismo de ação do citral, identificou que este composto apresenta efeito analgésico e anti-inflamatório, além de possuir efeito gastroprotetor, o que torna essa substância bastante interessante do ponto de vista terapêutico, tendo em vista os riscos e complicações gastrointestinais com o uso prolongado de fármacos utilizados na dor e inflamação.

Apesar de potentes terapias, como AINEs, AEs e opioides, ainda existem muitas limitações em virtude dos inúmeros efeitos indesejáveis causados por estes agentes, como danos gastrointestinais, toxicidade ou tolerância (ISMAIL et al, 2016; GIORNO et al, 2016). Por esta razão há diversas pesquisas voltadas para obtenção e desenvolvimento de novas substâncias para tratamento da dor e inflamação que apresentem menos efeitos indesejáveis (BERNARDI et al. 2009).

Além disso, ao contrário dos enormes investimentos, dos altos riscos e longo tempo de desenvolvimento de uma droga inovadora (nova entidade química), bem como do fato deste tipo de pesquisa novamente estar restrito a algumas indústrias multinacionais sediadas em poucos países desenvolvidos, o desenvolvimento de um medicamento de origem natural com comprovação científica de segurança, eficácia e qualidade demanda muito menos recursos e conseqüentemente menores riscos (CALIXTO et al., 2000).

## 2.2 Inflamação

Villanueva e colaboradores (2017) definem inflamação como uma resposta de defesa a estímulos agressivos que envolvem uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas, as quais o organismo recorre para localizar, inativar e destruir o agente agressor, além de promover a cicatrização e reparação do tecido danificado. Esses estímulos agressivos podem ser definidos como: dano tecidual e/ou celular, podem ser motivados por estímulos químicos (toxinas), físicos (radiação, queimaduras traumas), imunológicos (HUME & FAIRLIE, 2005; SERHAN & SAVIL, 2005, STABLES & GILROY, 2010) ou patogênicos (vírus, bactérias, parasitas) (JEONG et al., 2013).

Os estímulos são detectados por sensores especializados, via receptores, e incitam a produção de mediadores por células inflamatórias, que agem nos tecidos ou órgãos afetados (MEDZHITOV, 2008; MEDZHITOV, 2010). Os indutores responsáveis por essa sinalização podem ser do tipo exógenos microbianos como os PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) que estão presentes em diferentes tipos de microrganismos (p. ex.: vírus, bactérias gram-negativas, bactérias gram-positivas, fungos) (MEDZHITOV, 2008; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019), além dos exógenos não microbianos, como alérgenos, fármacos ou DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Danos) (MEDZHITOV, 2008).

Os DAMPs podem ser produzidos como resultado de dano celular causado por infecções, mas também podem indicar lesão estéril causada por toxinas químicas, queimaduras, traumatismo ou perda do suprimento sanguíneo. Os DAMPs geralmente não são liberados pelas células em processo de morte por apoptose. Em alguns casos, moléculas endógenas produzidas por células saudáveis são liberadas quando ocorre dano celular e, então, estimulam respostas inatas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Tanto os PAMPs quanto os DAMPs são reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrão (PRR), como os receptores do tipo *Toll-Like* (TLRs, do inglês, *Toll-like receptors*), formando uma interação semelhante à complementaridade entre antígeno e anticorpo (CRUVINEL et al., 2010; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).



Os TLRs estão presentes nos macrófagos, mastócitos, nas células dendríticas e nos neutrófilos (também chamados de leucócitos polimorfonucleares ou PMN) (FERRAZ et al. 2011; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Esses tipos celulares são as primeiras células que atuam no processo inflamatório, localizados no local da lesão, as quais fagocitam os microrganismos e restos celulares, (NASCIMENTO et al., 2015) a exceção dos mastócitos, que possui função de secretar citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos em resposta à infecção e outros estímulos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019) liberando histamina, heparina, leucotrienos, fator de agregação plaquetária (PAF), fator de crescimento neuronal e algumas interleucinas (RANG et al., 2011) e as células dendríticas residentes em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, tem função de processar e apresentar antígeno proteico ou lipídico aos Linfócitos T (CRUVINEL et al., 2010).

Adicionalmente, como células fagocíticas, temos os neutrófilos, que são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nos estágios iniciais da reação inflamatória (CRUVINEL et al., 2010). Os neutrófilos são as primeiras células a responder, migrando para o local da inflamação e fagocitando o micro-organismo. Eles migram para o local lesionado, aderindo-se às células endoteliais através das moléculas de adesão expressas (selectinas, integrinas, moléculas de adesão intercelular), e em seguida, migram em direção ao espaço extravascular atraídos pelos agentes quimiotáticos (HAJISSHENGALLIS, et al. 2015). No final deste processo, os neutrófilos sofrem apoptose e promovem a entrada de monócitos, que se diferenciarão em macrófagos, no local lesionado (LIM; GRINSTEIN; ROTH, 2017).

Os macrófagos, por sua vez, são importantes células secretoras que liberam uma variedade de mediadores químicos (NASCIMENTO et al., 2015). Durante uma resposta inflamatória, os macrófagos são ativados por duas vias diferentes: via clássica (M1) e via alternativa (M2). Na via clássica, a ativação é induzida por endotoxinas, no caso de uma injúria por patógeno (bactérias, fungos, vírus, etc.) (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021). Uma vez ativados, os macrófagos produzem enzimas lisossomais como a NADPH-oxidase, aumentando sua capacidade de destruir organismos por fagocitose e secretam outras citocinas que estimulam a inflamação, sendo, portanto, células especialmente importantes na defesa do

hospedeiro contra infecções microbianas (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021). A ativação da via alternativa por macrófagos é induzida por citocinas, como as interleucinas IL-4 e IL-3, sintetizadas pelos linfócitos T (CALDER, 2015). De forma resumida, o fenótipo M1 está envolvido com a resposta inflamatória, e consiste na expressão de citocinas pró-inflamatórias, produção de óxido nítrico, além de forte atividade microbicida. Já o fenótipo M2 está envolvido com a remodelação tecidual, progressão tumoral e função imunorreguladora, e atuam como resposta de “*feedback*” terminando com a inflamação, na tentativa de restaurar a homeostase do tecido (LOCATI; MANTOVANI; SICA, 2013).

A inflamação ocorre em duas fases distintas: aguda e crônica. A fase aguda apresenta início imediato e duração relativamente curta, ocorrendo eventos celulares e vasculares com fenômenos predominantes de aumento da permeabilidade, vasodilatação e migração de leucócitos, predominantemente neutrófilos, por meio da ativação das células endoteliais (TABAS; GLASS, 2013). Essa fase tem como objetivo principal a eliminação do agente, porém se ele persistir, a inflamação poderá evoluir para a segunda fase, a crônica. Diferentemente da aguda, a fase crônica tem início tardio e duração maior, com predomínio de macrófagos (RIBEIRO et al., 2015).

A inflamação aguda procura reparar tecidos lesados e eliminar elementos indesejados. O resultado ideal da inflamação aguda é a resolução completa e oportuna, com retorno à homeostase (DEWNJEE; DUA; SAHU, 2013). Uma resposta inflamatória aguda bem-sucedida resulta na eliminação do agente infeccioso seguida pela fase de resolução e reparo, a qual é mediada principalmente por macrófagos residentes e recrutados. Se a inflamação aguda falha em eliminar o patógeno, o processo inflamatório persiste e adquire novas características (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2011). O infiltrado de neutrófilos é substituído por macrófagos, e no caso de infecção, por linfócitos T. Se o efeito combinado dessas células continuar insuficiente, um estado inflamatório crônico se segue, envolvendo a formação de granulomas (TREHANPATI; VYAS, 2017).

Entretanto, os processos de inflamação e reparo podem ser potencialmente danosos ao organismo quando sua intensidade ou duração ultrapassam o suficiente e necessário para conter o agente agressor (CHEN et al., 2018). Por esta razão muitas

drogas com a capacidade de interferir no processo inflamatório, atenuando sua intensidade ou reduzindo seu tempo de duração, são objetos de interesse e pesquisa (KO et al., 2018).

As mudanças fisiológicas que ocorrem no processo inflamatório envolvem uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, que inclui extravasamento de plasma, ativação enzimática, migração celular, sensibilização e ativação de receptores, lise e reparo tecidual (CARVALHO & LEMÔNICA, 1998). Em geral, as lesões teciduais desencadeiam uma reação inflamatória local, iniciada por neutrófilos (DIAS, 2015) já mencionadas anteriormente e reguladas por mediadores inflamatórios: aminas (histamina e serotonina de mastócitos), proteases plasmáticas [sistema complemento, cininas (bradicinina e calidina) e proteínas fibrinolíticas e de coagulação], mediadores lipídicos [prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaquetas (PAF)], óxido nítrico (NO), citocinas (de linfócitos ativados e macrófagos – interleucinas e fator de necrose tumoral) entre outros (ROSENBERG et al., 1999; ROBERTS II & MORROW, 2003; STABLES & GILROY, 2010).

Todo esse processo da inflamação com ativação, liberação, produção de mediadores inflamatórios, culmina com alterações teciduais e funcionais que configuram os cinco sinais principais no processo inflamatório: calor, rubor (vermelhidão), inchaço (edema), dor e perda de função (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

O calor e o rubor (vermelhidão) são consequências da vasodilatação, que aumenta a circulação sanguínea na área inflamada (hiperemia), devido à concentração de sangue e ao aumento da temperatura pelo maior fluxo sanguíneo (BARNES; KUMAR; DAVIS, 2016). Este evento é mediado pela histamina e óxido nítrico (NO), no músculo liso vascular (KUMAR et al., 2010).

Já o inchaço é consequência do aumento da permeabilidade vascular que permite o extravasamento de líquidos e, portanto, a formação do edema. Tem como seus mediadores: histamina, bradicinina, leucotrienos dentre outros (BARNES; KUMAR; DAVIS; 2016; KUMAR et al., 2010). A dor aparece tanto pela compressão de terminações nervosas pelo edema, quanto pelas substâncias químicas (citocinas, quimiocinas e prostaglandinas), liberadas no corpo como resposta à lesão tecidual. Por último, surge a perda de função, que pode ser total ou parcial, em decorrência do

edema e da dor, principalmente em articulações e tecidos ou membros relacionados ao movimento, limitando ou impedindo a rotina do indivíduo e dificultando atividades de maneira geral (BARNES; KUMAR; DAVIS, 2016).

### 2.2.1 Mediadores Inflamatórios

O processo inflamatório é regulado pela liberação de mediadores inflamatórios que podem ter diferentes origens, podendo ser derivados de proteínas plasmáticas, secretados por células, ou ainda podem ser pré-formados e armazenados nos grânulos dos leucócitos (RANG et al., 2007). Dentre os mediadores inflamatórios envolvidos na resposta inflamatória aguda, destacam-se as citocinas, as cininas, o óxido nítrico (NO), fator de ativação plaquetário, as aminas vasoativas e os metabólitos do ácido araquidônico (eicosanóides).

#### 2.2.1.1 Citocinas

As citocinas são as principais moléculas que regulam a inflamação. São proteínas ou glicoproteínas responsáveis pela maturação, ativação ou inibição de determinados tipos celulares, através da interação com receptores e pelo desencadeamento da expressão ou supressão gênica nas células-alvo. São produzidas por uma variedade de células e podem ser classificadas em interleucinas, quimiocinas, interferons (IFN), TNF, fatores de crescimento e fatores estimuladores de colônias (RAMANI et al., 2015; TASNEEM et al., 2019). Focando na resposta inflamatória, existem citocinas que são produzidas em situações pró-inflamatórias, principalmente, IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$  e outras que são produzidas em um perfil anti-inflamatório, como IL-4, IL-10, IL-13 e fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF $\beta$ ) (MEDZHITOV, 2008; RAMANI et al., 2015; TASNEEM et al., 2019).

Uma citocina imprescindível na defesa do hospedeiro é a interleucina (IL-6), que está presente na inflamação, e é produzida por uma diversidade de células. Além disso, atua na produção de proteínas durante a fase aguda, sendo responsável pela resposta inflamatória local e sistêmica (HUSSEIN et al., 2012; YU et al., 2002). O fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é um mediador que age induzindo as respostas imunes

inatas através da ativação das células T e macrófagos, favorecendo o surgimento de outras citocinas consideradas inflamatórias (HUANG et al., 2011; YUN et al., 2002). O IFN- $\gamma$  é uma citocina responsável por ativar e melhorar a resposta microbicida de macrófagos (LIMA-MARTINS et al., 1985). As citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6 e IL-12, exercem diferentes funções nas células Th1 e Th17, que possuem papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes humanas (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

O TNF- $\alpha$  e IL-1, liberadas por diversos tipos celulares, dentre eles os macrófagos ativados, favorecem a aderência leucocitária ao endotélio, aumentam a síntese de prostaciclina e desencadeiam uma cascata de citocinas secundárias, dentre outras ações. Já as citocinas secundárias, como as quimiocinas, atraem e ativam as células inflamatórias móveis (KHOYRATTY; UDALOVA, 2018; PAN et al., 1996).

As quimiocinas são consideradas citocinas quimioatraentes, devido sua ação quimiotática que regula a migração dos leucócitos durante as reações inflamatórias, e diferente das outras citocinas, atuam nos receptores acoplados à proteína G. Nos macrófagos, o TNF- $\alpha$  age potencializando a fagocitose, bem como a produção de outras citocinas pro-inflamatórias e prostaglandina E2 (PGE2) (VITALE; RIBEIRO, 2007; KIM; MOUDGIL, 2017). As citocinas também desempenham função regulatória na inflamação. Como por exemplo, a IL-10, citocina anti-inflamatória que pode inibir a geração de reações pró-inflamatórias, bem como a ativação de macrófagos e produção de quimiocinas. É importante ressaltar que as citocinas são essenciais na condução da resposta inflamatória, entretanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias pode resultar em patologias, tais como desequilíbrio hemodinâmico e distúrbios metabólicos (OLIVEIRA et al., 2011; WYNN; VANNELLA, 2016).

#### 2.2.1.2 Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é um dos mediadores liberados no processo inflamatório agudo e crônico que está relacionado com a produção de exsudato e quimiotaxia (KOELZER et al., 2009) e apresenta ação moduladora das respostas inflamatórias e anti-inflamatórias (ADAMS, 1996). Ele promove algumas alterações na resposta inflamatória, como vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e o edema,

envolvendo o aumento do fluxo sanguíneo e produção de prostaglandinas (SALVEMINI et al., 1996). Apresenta também outras funções importantes, como a capacidade de reduzir a agregação plaquetária, ação antimicrobiana em altas concentrações e o relaxamento do músculo liso (CRUVINEL et al., 2010).

O NO pode ser produzido fisiologicamente pelo óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e pelo óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) onde servirá como molécula mensageira no sistema cardiovascular e nervoso, respectivamente. Já quanto a inflamação, é produzido pelo óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a partir do oxigênio molecular e da L-arginina (KHOYRATTY; UDALOVA, 2018; SINGH et al., 2014). O NO está relacionado com a regulação da permeabilidade vascular e da morte celular durante o processo inflamatório (SACRAMENTO et al., 2017), atua como um importante mediador da inflamação (HSU et al., 2017), dado que após a sua formação ocorre dilatação dos vasos sanguíneos e aumento do volume do exsudato (BRABCOVA et al., 2014).

#### 2.2.1.3 Cininas

As cininas apresentam funções importantes relacionadas ao aumento da permeabilidade vascular, indução de inflamação, quimiotaxia de neutrófilos, vasodilatação, extravasamento de plasma, dor, hiperalgesia, ativação do sistema complemento além de contribuir para a manutenção da homeostase vascular (DELLALIBERA-JOVILIANO; DA FONSECA, 2020). Uma importante cinina que atua na resposta inflamatória é a bradicinina (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

A bradicinina é outra citocina inflamatória (ou pró-inflamatória), com estrutura nonapeptídica e que conta com 2 receptores: B1 e B2. Os receptores B1 são estimulados por qualquer lesão tecidual, enquanto os receptores B2, localizados na superfície das células endoteliais, liberam prostaglandinas e NO, quando ativados. A bradicinina atua como um potente vasodilatador, aumentando também a permeabilidade vascular, podendo contrair a musculatura brônquica com uma menor intensidade. Porém, a ativação destes receptores pode induzir inflamação pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

#### 2.2.1.4 Aminas Vasoativas

As aminas vasoativas constituem famílias de mediadores inflamatórios, caracterizadas basicamente pela histamina e pela serotonina. Ambas apresentam efeitos semelhantes e são encontradas pré-formadas em grânulos citoplasmáticos, sendo conhecidas como os primeiros mediadores inflamatórios liberados, responsáveis, em parte, pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021). A histamina se diferencia da serotonina por ser uma molécula liberada por mastócitos, basófilos e plaquetas com objetivo de auxiliar o organismo na resposta direta a um agente nocivo, em meio à liberação de outros mediadores químicos como as citocinas. Já a serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), é produzida em grânulos plaquetários e sua liberação pelas plaquetas sanguíneas pode ocorrer durante o processo de agregação plaquetária (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

A histamina é uma amina formada pela histidina descarboxilase, está presente na maioria dos tecidos e nas células (THURMOND et al., 2017). Essa amina é liberada pelos mastócitos por exocitose durante as reações inflamatórias ou alérgicas e ativa os receptores H1 nos músculos lisos e células endoteliais do sistema vascular, aumentando o fluxo sanguíneo local e a permeabilidade vascular, facilitando o acesso dos macrófagos e de outras células inflamatórias nos tecidos lesionados (ELY et al., 2016; SINGH et al., 2010).

Em um processo inflamatório, a dilatação provocada nas vênulas pela histamina faz com que aumente a concentração de sangue no local, consequentemente aumentando o acesso das células inflamatórias que ocasionarão o reparo da área, sendo este o processo de formação de rubor (BARATA-ANTUNES et al., 2017). Outra atividade da histamina é a contração provocada nas células endoteliais vasculares que irá distanciá-las permitindo o extravase de proteínas plasmáticas e líquidas, formando assim o edema (THURMOND et al., 2017). As sensações de prurido e de dor são derivadas das ações da histamina sobre as fibras nervosas aferentes, como acontece em uma picada de inseto (HALLIWELL et al., 2013).

### 2.2.1.5 Fator de Ativação Plaquetária (FAP)

O fator de ativação plaquetária (FAP) é um potente mediador inflamatório lipídico, sintetizado na maioria das células do corpo, mas com expressão relevante em células relacionadas à inflamação, como granulócitos, basófilos, mastócitos, macrófagos, plaquetas e células endoteliais. O FAP atua como outro mediador químico da inflamação diretamente nas células-alvo, que além de famílias de lipídios do tipo FAP, inclui muitas moléculas que têm menor atividades biológicas semelhantes (SINGH et al. 2016, VERDAM et al. 2017). O FAP exerce funções na patogênese de vários processos inflamatórios, incluindo aterogênese (formação de placas de gordura, cálcio e outros elementos na parede das artérias do coração e de outras localidades do corpo humano), alergias, asma, inflamações dérmicas e distúrbios autoimunes, como a esclerose múltipla. Sua atuação pode ser autócrina (atuando na própria célula produtora) e parácrina (atuando em células próximas), quando se liga a um receptor acoplado à proteína G (FAPR), mobilizando  $Ca^{2+}$  e ativando várias vias de sinalização, como a sinalização mediada pela fosfolipase C17. O FAP também parece exercer papel importante na fisiologia vascular pela estimulação das plaquetas, participando da modulação na vasoconstrição e na broncoconstrição (BARNES; DRAZEN, 2009; KELESIDIS et al. 2015).

### 2.2.1.6 Eicosanoídes: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos

A membrana celular é constituída, fundamentalmente, por fosfolipídios, além da presença estrutural de colesterol e proteínas. Na ocorrência de uma lesão à estrutura da membrana, os fosfolipídios são degradados pela ação da enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas, e ativadas pelas citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-1 (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021). Quando a membrana celular é lesionada, citocinas pró-inflamatórias – como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dentre outros – ativam a enzima Fosfolipase A2 que vai degradar os fosfolipídios produzindo o ácido araquidônico (AA) (ABELLA et al., 2017), que passa a ser o substrato de diferentes enzimas, gerando as diferentes famílias de eicosanoides, por duas vias distintas (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021) (Figura 4).

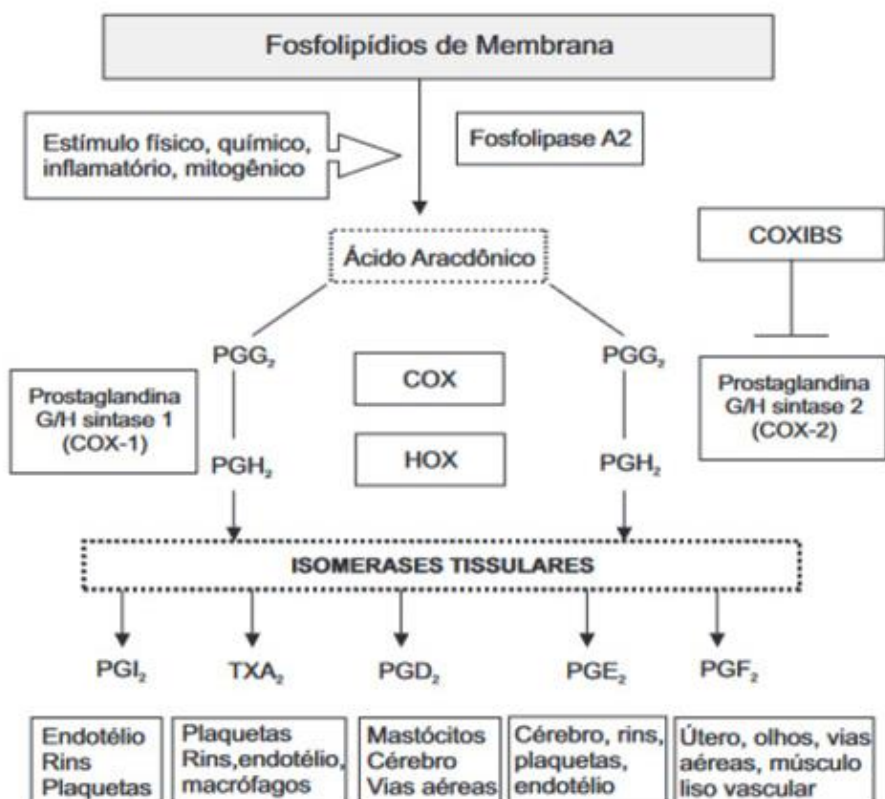


O AA dá origem a ciclooxigenase (COX) que apresenta três isoformas (COX1, COX2 e COX3), e a lipoxigenases que apresenta as isoformas (5-lipoxigenase (5-LO), 12-lipoxigenase (12-LO) e 15-lipoxigenase (15-LO). Pela via das ciclooxigenases, originam-se as prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PI) e os tromboxanos (TXs), e pela via das lipoxigenases (LOX) são sintetizados os leucotrienos (LT) e lipoxinas (SERHAN; OLIV, 2001; LIMA et al., 2008).

A (COX-1) é bastante encontrada na maioria dos tecidos, vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins e por isso é dita constitutiva. Seus produtos estão envolvidos na proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal (ABELLA et al., 2017; DVASH et al., 2015; RAMANAN et al., 2017).

Já a (COX-2) está presente nos locais de inflamação, sendo por isso chamada de enzima indutiva, e é expressa por células inflamatórias ativadas, como macrófagos e monócitos. Também pode ser encontrada em outros tecidos e órgãos. É induzida pelas citocinas IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  e por outros mediadores como os fatores de crescimento e as endotoxinas (HEADLAND; NORLING, 2015). A isoforma (COX-3) foi descrita como uma variante do gene da COX-1, sendo predominantemente expressa no cérebro, coração e medula espinhal. Esta enzima é inibida por fármacos analgésicos e antipiréticos como o acetaminofeno (paracetamol), fenacetina, antipirina, dipirona e tem sido descrita como alvo particular de agentes anti-inflamatórios não esteroidais, como o paracetamol (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

**Figura 4:** Produção de prostanóides (tromboxanos e prostaglandinas) a partir do metabolismo do ácido araquidônico.



Legendas: COX= Ciclooxigenase; HOX= Hidroperoxidase; PG= prostaglandina; TX= tromboxano.  
 Fonte: Adaptado de Fitzgerald & Patrono (2001).

As etapas subsequentes da ação das ciclooxigenases diferem de acordo com as células. Nas plaquetas haverá a síntese de tromboxano (TXs), no endotélio vascular a glicolípido fenólico – 2 (PGI<sub>2</sub>), nos macrófagos há formação principalmente de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e nos mastócitos de prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) (VARAS-LORNENZO et al., 2013).

As prostaglandinas desempenham papéis fisiopatológicos como o eritema e aumento do fluxo sanguíneo local, hiperalgesia, edema (CRUVINEL et al., 2010), elevação da temperatura corpórea no hipotálamo através de citocinas (RAMANAN et al., 2017), contração ou relaxamento da musculatura lisa, e atuam na manutenção de algumas funções biológicas nos rins e no epitélio das mucosas (TSELEPIS; CHAPMAN, 2002).

A PGD2, PGE2 e PGI2 agem em sinergismo com a histamina e a bradicinina para alcançar o efeito poderoso de vasodilatação intrínseca, contribuindo para a formação do eritema e aumento do fluxo sanguíneo nas áreas inflamadas. Essas prostaglandinas não causam a dor, mas potencializam o efeito da histamina e da bradicinina ao sensibilizarem as fibras C aferentes (RAMANAN et al., 2017).

A produção destes prostanoides é onipresente nos tecidos, mas são especialmente abundantes nos sítios de inflamação, agindo como mediadores lipídicos autócrinos (atuando na própria célula produtora) e parácrinos (atuando em células próximas), visando manter a homeostase local (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

Outro eicosanoide importante é (TXA) estruturalmente, resultam da substituição do anel ciclopentano encontrado nas prostaglandinas por um anel oxano de seis membros. Esta classe de metabólitos do AA é derivada da PGH2, pela ação da TXA2 sintase, enzima presente no retículo endoplasmático e que é expressa, especialmente, nos pulmões e nas plaquetas (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

Os tromboxanos podem ser subdivididos em duas famílias dependendo dos substituintes do anel oxano: tromboxanos A (TXA) e tromboxanos B. Os TXA são sintetizados por várias células, incluindo os neutrófilos, plaquetas, macrófagos e fibroblastos pulmonares e células epiteliais (DA COSTA; RUFINO; E SILVA, 2009; TILLEY; COFFMAN; KOLLER, 2001). Uma vez formados, os TXA exercem função central na ativação e proliferação de células T, facilitando o desenvolvimento de células T citolíticas efetoras, além de atuarem como potentes agentes vasoconstritores e de agregação plaquetária. Sobre as plaquetas, os TXA induzem mudanças morfológicas, que levam à extensão de pseudópodes e adesão a outras plaquetas na superfície celular danificada, regulando o tônus vascular, além de contribuir para a formação de trombos (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS, 2021).

O TXA é um potente vasoconstritor e promotor da aderência e agregação plaquetária. Como o endotélio não tem a enzima tromboxano sintase, ele expressa a prostaciclina sintase e produz a PGI2, que é o principal eicosanoide do endotélio vascular. A PGI2 atua como vasodilatador, venodilatador (dilatador arteriolar) e inibidor da agregação plaquetária. De forma geral, a PGI2 é um antagonista fisiológico do tromboxano, porém este último é mais potente que o primeiro. Qualquer

desequilíbrio entre as duas moléculas pode acarretar hipertensão, isquemia, trombose, coagulopatia, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (SEVINSKY; STEWART; HARIRFOROOSH, 2017).

Os principais mediadores derivados do ácido araquidônico produzidos pela via da lipoxigenase são os leucotrienos, especialmente o LTC<sub>4</sub> e seus produtos de degradação, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>, todos chamados cisteinil-leucotrienos. O LTC<sub>4</sub> é produzido por mastócitos e basófilos de mucosa, mas não é produzido por mastócitos do tecido conectivo. Os leucotrienos derivados de mastócitos se ligam a receptores específicos presentes em células musculares lisas, diferentemente dos receptores para PGD<sub>2</sub>, e causam broncoconstrição prolongada. Coletivamente, os cisteinil-leucotrienos constituem aquilo que antigamente era chamado substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A, do inglês, *slow-reacting substance of anaphylaxis*) e hoje são considerados mediadores importantes da broncoconstrição asmática. Quando injetados na pele, esses leucotrienos produzem uma reação de pápula e eritema duradoura (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Os leucotrienos, assim como as PGs, têm ação vasodilatadora e edematogênica. Em especial os cisteinil-leucotrienos, LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub>, causam intensa vasoconstrição. São produtos derivados da ação das lipoxigenases que catalisam a inserção do oxigênio no ácido araquidônico e localizam-se no citosol das células nos pulmões, plaquetas, mastócitos e leucócitos. Quando a célula é ativada, a enzima 5-lipoxigenase vai para a membrana celular se associar à “proteína de ativação da 5-lipoxigenase” (SINGH et al., 2010).

A lipoxigenase é designada de acordo com a posição da inserção da molécula de oxigênio no ácido araquidônico, sendo as 3 principais: 5-LOX, 12-LOX e 15-LOX. O produto da reação dessa enzima são os ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (HPETE) que podem ser reduzidos a ácido hidroxieicosatetraenóicos (HETE). A enzima 5-LOX forma o 5-HPETE que é o precursor direto do receptor LTA<sub>4</sub>, o qual é o precursor de todos os leucotrienos bioativos potentes (NAKAMURA; SHIMIZU, 2011).

A síntese dos leucotrienos começa quando se forma LTA<sub>4</sub>, que foi convertido em LTB<sub>4</sub> ou LTC<sub>4</sub>. A síntese de LTB<sub>4</sub> ocorre nos neutrófilos e nos eritrócitos e atua ao se ligar em um dos receptores BLT1 ou BLT2. A ligação ao BLT1, que é expresso

em tecidos de defesa do hospedeiro, leva à quimiotaxia dos neutrófilos, agregação e migração através do endotélio, dentre outros efeitos. O LTB<sub>4</sub> também regula a função lisossômica e a produção de radicais livres dos neutrófilos, aumenta a produção de citocinas e potencializa as ações das células de natural killer (NK). O receptor BLT<sub>2</sub> ainda tem fisiologia desconhecida (GHOLIPOUR et al., 2018).

A síntese do receptor LTC<sub>4</sub> ocorre nos mastócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos, e representam os cisteinil-leucotrienos. Esses causam vasoconstrição, broncoespasmo e aumento da permeabilidade vascular ao se ligarem aos receptores CysLT<sub>1</sub>. Também são responsáveis pela atividade a estímulos e contração das vias aéreas e do endotélio vascular que ocorrem nos processos alérgicos e asmáticos (GHOLIPOUR et al., 2018; TREHANPATI; VYAS 2017).

Assim, a resposta inflamatória argumentada por Rang et al. (2011) constitui um mecanismo de defesa e não uma doença em si, portanto a princípio seria salutar ao hospedeiro. Contudo, quando não controlada ou inapropriadamente direcionada, pode ser causa de injúria e doença, então o tratamento medicamentoso concentra-se em aliviar os sintomas e preservar a função e em segundo plano em deter ou retardar a lesão tecidual (KATZUNG et al., 2014).

Conhecer os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória é de suma importância e fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos com ação anti-inflamatórios. Segundo Tak e Firestein (2001) as formas utilizadas pelo organismo para cessar a inflamação incluem respostas celulares e imunológicas, que podem ser iniciadas utilizando compostos anti-inflamatórios cuja atuação está baseada na inibição de componentes inflamatórios ou fatores de transcrição ativadores.

### **2.3 Tratamento da Inflamação**

As doenças inflamatórias são comumente tratadas com fármacos desenvolvidos para controlar a resposta inflamatória por meio da inibição de enzimas, bloqueio de receptores ou antagonismo de ligantes específicos (PERRETTI et al., 2015). Embora seja um processo fisiológico, a inflamação exacerbada pode provocar lesões adicionais nos tecidos, provocando respostas indesejáveis como por exemplo, a dor. Neste sentido, as principais classes de fármacos utilizados no tratamento, das

doenças inflamatórias incluem os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os glicocorticoides, ou anti-inflamatórios esteroides (AIEs) (FERREIRA et al., 2009 *apud* FREITAS et al., 2019).

### 2.3.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)

Os AINES constituem a classe de medicamentos mais utilizadas atualmente. Eles são indicados principalmente para tratar eventos de fase aguda como dor e edema, mas também são utilizados no tratamento de condições crônicas, como a artrite, entre outras doenças (OLIVEIRA et al., 2019; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012). Os AINEs, assim como os coxibes (que são mais seletivos para a COX-2) (RANG & DALE, 2016) reduzem a dor e inflamação pelo bloqueio do metabolismo do ácido araquidônico pela enzima cicloxigenase (COX), interferindo na produção de prostaglandina E2 (NONATO et al., 2012), prostaciclina e tromboxanos TXA (RANG & DALE, 2016).

Eles reduzem aqueles componentes em que as prostaglandinas, principalmente as derivadas de COX-2, desempenham um papel significativo. Entre esses componentes estão a vasodilatação (por redução da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras) e o edema da inflamação, pois a vasodilatação facilita e potencializa a ação dos mediadores que aumentam a permeabilidade das vênulas pós capilares, como a histamina (RANG & DALE, 2016). Apesar de eliminarem os sinais e sintomas da inflamação, os AINEs apresentam pouca ou nenhuma atividade sobre a doença crônica de base propriamente dita. Como uma classe, eles geralmente não apresentam efeito direto sobre outros aspectos da inflamação, como a liberação de citocinas/quimiocinas, migração de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais tóxicos de oxigênio, todos contribuindo para o dano tecidual de condições inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, vasculite e nefrite (RANG & DALE, 2016).

Além das ações anti-inflamatória, os AINEs possuem ação antipirética e analgésica. No sistema nervoso central a interleucina-1 libera prostaglandinas, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, causando febre. Os AINEs impedem esse mecanismo. Durante a infecção, endotoxinas

bacterianas provocam a liberação da IL-1 dos macrófagos. No hipotálamo, esta citocina estimula a geração de prostaglandinas do tipo E que elevam o ponto de ajuste da temperatura. A COX-2 pode ter participação no processo, porque a IL-1 induz esta enzima no endotélio vascular no hipotálamo. Há evidências de que as prostaglandinas não são os únicos mediadores de febre e, por isso, os AINEs podem ter um efeito antipirético adicional por mecanismos ainda desconhecidos (RANG & DALE, 2016).

O efeito analgésico, se dá de duas formas, central e periférica. Como efeito periférico, reduz a produção de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores para mediadores da inflamação como a bradicinina (RANG & DALE, 2016). Além desses efeitos periféricos, há uma segunda efeito central, possivelmente na medula espinal, menos bem caracterizada. As lesões inflamatórias periféricas aumentam a expressão da COX-2 e a liberação de prostaglandinas na medula, facilitando a transmissão das fibras de dor aferentes para os interneurônios no corno posterior. A diminuição da geração de prostaglandinas significa menos sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. A exemplo disso temos o alívio da cefaleia que provavelmente decorre da diminuição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas (RANG & DALE, 2016).

De forma geral, a ação farmacológica dos AINEs se dá pela inibição das isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX), especialmente, COX-1, COX-2 e COX-3. A COX-1 é constitutivamente expressa em diversos tecidos, como as plaquetas, as células endoteliais e gastrointestinais. A COX-2 é induzida no processo inflamatório pelo estímulo de citocinas e fatores de crescimento e contribui significativamente para desenvolvimento dos sinais clínicos característicos. A COX-3, descrita mais recentemente, parece predominar em respostas do sistema nervoso central. Desta forma, o efeito terapêutico dos AINES está relacionado principalmente com a inibição da produção de prostaglandinas inflamatórias como a PGE2 (FIGUEIREDO; ALVES, 2015; SANDOVAL et al., 2017; SIMONE et al., 2013).

### 2.3.2 Diferentes AINEs

O uso crônico de AINEs é limitado pela sua tolerabilidade gastrointestinal GI precária. Por isso, foram desenvolvidos inibidores seletivos da COX-2 para obter uma eficácia semelhante àquela dos AINE tradicionais, com melhor tolerabilidade (GI). Seis

desses inibidores da COX-2, os coxibes, foram inicialmente aprovados para uso clínico: celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe (aprovados nos Estados Unidos) e seus profármacos parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe (GOODMAN & GILMAN, 2019).

A maioria dos coxibes teve o seu uso restrito ou foram retirados do mercado, em virtude de seu perfil adverso de risco cardiovascular. O celecoxibe é, atualmente, o único inibidor da COX-2 licenciado para uso nos Estados Unidos. Alguns AINE mais antigos -diclofenaco, etodolaco, meloxicam e nimesulida (que não estão disponíveis nos Estados Unidos) - exibem seletividade pela COX-2, que se aproxima daquela do celecoxibe (GOODMAN & GILMAN, 2019).

Todavia, medicamentos completamente seletivos de inibição da COX-2, apesar de apresentar reduzida toxicidade gastrointestinal, têm sido associados a efeitos cardiovasculares adversos (NONATO et al., 2012; SANTOS et al., 2012) por causar desequilíbrio do processo homeostático, entre a produção de prostaciclina no endotélio vascular e tromboxanos A<sub>2</sub> nas plaquetas (DE GODOY, 2020) fazendo com que haja aumento de concentração TXA, um agregante plaquetário que favorece a trombose, (NAIR et al., 1997), resultando em oclusão vascular e isquemia tissular, riscos esses que podem ser predisponentes para pacientes que já apresentam histórico de doenças cardiovasculares (ORLYVARDENY; SCOTT; SOLOMON, 2008).

Já os inibidores da COX-1, leva a diminuição de prostaglandinas, que tem ação vasodilatadora, o que é de extrema importância para a manutenção da resistência pré-glomerular, por meio da manutenção da taxa de filtração glomerular e da preservação do fluxo sanguíneo renal (RANG & DALE, 2016). O bloqueio desta via pode ocasionar também, úlceras gastrointestinais, sangramentos e desordens renais devido à inibição da COX-1 que tem ação citoprotetora (POUNTOS et al., 2011).

### 2.3.3 Glicocorticoides (AIEs)

Os AIEs (também conhecidos como glicocorticoides, corticosteroides, incluindo prednisona, prednisolona e dexametasona) estão entre os fármacos mais utilizados no mundo e são eficazes no tratamento de várias doenças inflamatórias e imunológicas, incluindo asma, dermatites, artrite reumatoide e alguns casos de câncer (GOLAN et al. 2012; DE BOSSCHER; HAEGEMAN; ELEWAUT, 2010).



Sua ação terapêutica envolve efeitos inibitórios da resposta imunológica e suas ações anti-inflamatórias. Eles ligam-se a receptores intracelulares e interagem com o DNA para modificar a transcrição gênica, induzindo ou inibindo a síntese de proteínas. A ação anti-inflamatória se dá pela inibição/redução da transcrição dos genes da COX-2, citocinas, interleucinas, óxido nítrico sintase (RANG et al., 2011; GOODMAN & GILMAN, 2019), inibição de funções específicas dos leucócitos (TLIBA et al., 2008; BARNES, 2010).

Os glicocorticoides são também imunossupressores principalmente porque, como a ciclosporina, restringem a proliferação clonal das células Th através da diminuição da transcrição do gene para IL-2. No entanto, eles também diminuem a transcrição de muitos outros genes de citocinas (incluindo os para TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 e muitas outras interleucinas) tanto na fase de indução como na efetora da resposta imunológica. A síntese e a liberação de proteínas anti-inflamatórias (p. ex., anexina 1, inibidores de protease) também aumentam.

Esses efeitos são mediados através da inibição da ação de fatores de transcrição, tais como a proteína-1 ativadora e o Nf $\kappa$ B (RANG & DALE, 2016). Além disso, os neutrófilos e monócitos tratados com glicocorticoides exibem pouca quimiotaxia e diminuição da liberação das enzimas lisossômicas (GOODMAN & GILMAN, 2019). Em consequência, ocorrem liberação diminuída de fatores vasoativos e quimiotáticos, redução da secreção de enzimas lipolíticas e proteolíticas, extravasamento diminuído dos leucócitos para áreas de lesão e, por fim, diminuição da fibrose (GOODMAN & GILMAN, 2019).

Os glicocorticoides, induzem uma família de proteínas secretadas dependentes de cálcio e fosfolípido denominadas lipocortinas. Estas interferem na ação da fosfolipase A2, portanto limitam a disponibilidade de ácido araquidônico. Anexinas, como anexina 1 e peptídios derivados da anexina 1, também são induzidas por glicocorticoides. Por sua vez, atuam em receptores acoplados à proteína G presentes nos leucócitos, bloqueando respostas pró-inflamatórias e intensificando os mecanismos anti-inflamatórios endógenos; um destes envolve a ativação do receptor de lipoxina A4 (GOLAN et al. 2012).

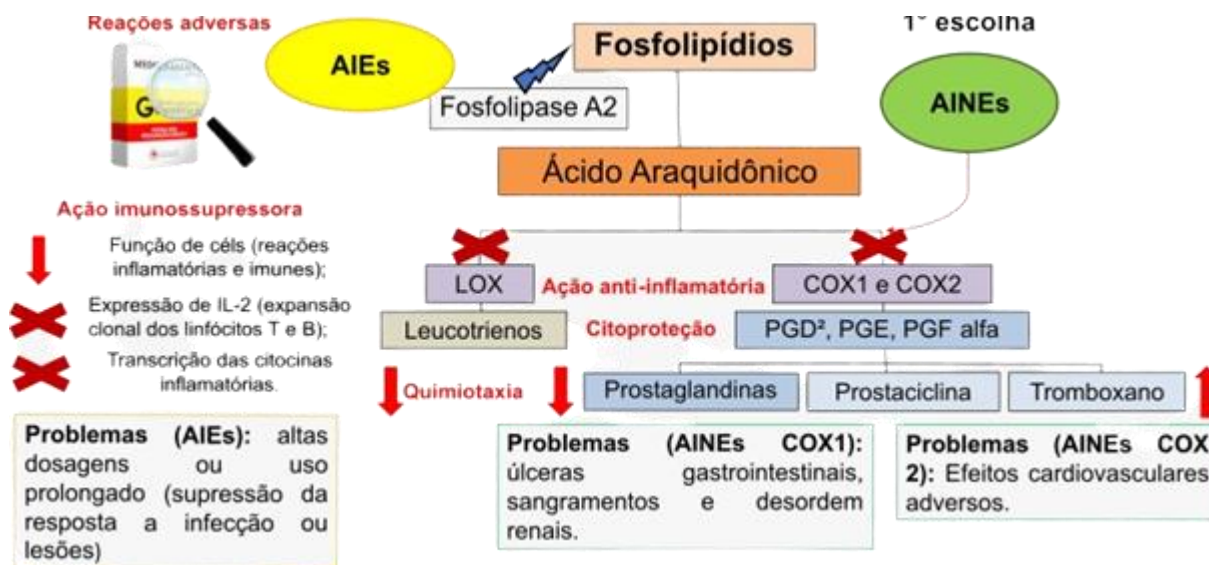
Os AIEs também inibem a ação da COX-2 e a formação de prostaglandinas por vários mecanismos: (1) reprimindo a expressão do gene da COX-2 e da enzima;

(2) reprimindo a expressão de citocinas que ativam a COX 2; (3) limitando o reservatório disponível de substrato da COX-2 (ácido araquidônico) ao bloquear indiretamente a fosfolipase A2 (GOLAN et al. 2012).

A terapia de reposição com glicocorticoides em doses baixas normalmente não traz problemas, mas em doses elevadas ou administração prolongada ocorrem efeitos adversos graves (DA CÂMARA et al. 2021). Os principais efeitos adversos são: supressão a resposta a infecção ou lesões (RANG et al., 2011), Síndrome de Cushing, osteoporose, hiperglicemia que pode se transformar em diabetes, fraqueza muscular, inibição do crescimento em crianças, efeitos sobre o comportamento, glaucoma, aumento da pressão intracraniana, aumento da incidência de catarata (DA CÂMARA et al. 2021) entre outras.

Diante disso, o uso de drogas esteroidais, como agentes anti-inflamatórios, está se tornando muito controverso, em virtude de seus múltiplos efeitos colaterais. Por esse motivo, atualmente existe grande interesse no desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios com menos efeitos colaterais baseados em produtos naturais (NONATO et al., 2012; SANTOS et al., 2012) (Figura 5).

**Figura 5:** Mecanismo de ação dos AEs e AINEs e efeitos adversos



Fonte: Patrícia Pires (2021), adaptado de NONATO et al., 2012; SANTOS et al., 2012; RANG et al., 2011, OZKAY; CAN apud ALMEIDA, 2014.

## 2.4 Teste antiedematogênico

A fim de avaliar a atividade anti-inflamatória de substâncias bioativas, se faz uso de um protocolo de modelos experimentais para induzir a inflamação. Desta maneira, é possível avaliar a participação nas reações anti-inflamatórias de diferentes mediadores químicos, diferentes tipos celulares e a possível seleção de fármacos/plantas com potencial atividade anti-inflamatória (MONTANHER, 2006). Neste seguimento, o modelo experimental *in vivo*, denominado de edema de pata induzido pela carragenina, proposto por Winter, Risley e Nuss (1962), cujo objetivo é avaliar o efeito antiedematogênico (anti-inflamatório), consiste na injeção intraplantar de carragenina, um polissacarídeo de elevado peso molecular (BEKER et al., 1986). A carragenina é um agente flogístico, obtido de algas marinhas que leva à formação de um exsudato rico em neutrófilos na área afetada (WINTER, RISLEY e NUSS, 1962).

Existem seis formas básicas desses polissacarídeos: carragenina Iota (i), Kappa (κ), Lambda (λ), Mu (μ), Nu (ν), e Theta (θ). Essa nomenclatura é relevante por

sua classificação química e produção comercial, a partir de diferentes subtipos de carragenina que são extraídos de distintas algas. A  $\kappa$ -carragenina é produzida a partir da extração da alga *Eucheuma cottoni* (RUDOLPH, 2000), sendo a *Eucheuma denticulatum* é a principal fonte da  $\iota$ -carragenina (CAMPO et al., 2009).

As algas são usualmente extraídas com solução alcalina em altas temperaturas para transformar os precursores biológicos  $\mu$ -carragenina e para  $\nu$ -carragenina para  $\lambda$ -carragenina e  $\iota$ -carragenina. A  $\lambda$ -Carragenina é obtida de diferentes espécies do gênero *Chondrus* (CAMPO et al., 2009) se apresenta como um fluido menos viscoso do que as formas kappa e iota em temperatura ambiente, sendo, então, facilmente inoculada para estudos de resposta inflamatória (MORRIS, 2003). A  $\lambda$ -carragenina é conhecida por possuir seu pico da inflamação aguda em 4 horas após aplicação. Nesse período é quando o edema está mais acentuado e ocorre maior migração celular (MORRIS 2003, CICALA et al. 2007).

De acordo com Winter e colaboradores (1962), o teste de edema de pata induzido por carragenina, se baseia na injeção subcutânea de uma solução de  $\lambda$ -carragenina em NaCl 0,9%, onde rapidamente aparecem os sinais cardinais da inflamação: edema, dor e eritema. O inchaço da pata atinge o pico entre 3 e 4 horas e é inibido pelo pré-tratamento dos animais por doses orais únicas de agentes anti-inflamatórios esteroidais ou não. Mede-se o edema local com auxílio do pletismômetro, na 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> e 4<sup>o</sup> hora. Para mensurar o edema de pata induzido, é realizado o cálculo da inibição do edema, através dos valores de variação entre o volume da pata antes da aplicação da carragenina e o seu volume após a injeção (FERREIRA, 1979).

## **2.5 Nocicepção e dor**

### **2.5.1 Conceitos e Classificação**

Para que possamos compreender a atividade antinociceptiva, primeiro devemos entender o que é nocicepção e a diferença entre ela e a dor. Guyton e Hall (2006) definem a dor como mecanismo protetor do organismo que ocorre sempre

quando um tecido é lesionado, para que o indivíduo possa reagir de modo a remover a causa do estímulo doloroso. Por ser de natureza complexa, podemos distinguir dois conceitos relacionados: dor e nocicepção. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, nocicepção é definida como “os processos neurais de codificação e processamento de estímulos nocivos”, enquanto a dor é “uma experiência desagradável sensorial e emocional associada a uma lesão tecidual real ou potencial” (BARROT, 2012; GARLAND, 2012). Embora a nocicepção e dor pareçam intimamente ligadas, evidências clínicas provaram que uma pode ser dissociada da outra.

Em pacientes, a dor é avaliada e quantificada pela expressão verbal, que não é possível em roedores. Assim, o que é referido como testes de dor em roedores são, de fato, testes nociceptivos; e a avaliação de dor em animais permanece como um desafio nesta área (BARROT, 2012).

Quanto à fisiopatologia, Millan (1999) classifica a dor em nociceptiva (estimulação excessiva dos nociceptores), neurogênica (lesão ao tecido neural), neuropática (disfunção de um nervo), psicogênica (fatores psicológicos) e inflamatória. A dor inflamatória, assim como a dor nociceptiva, apresenta função fisiológica, sendo a primeira, resultado de qualquer inflamação e a segunda resultado da ativação aguda das fibras nociceptivas primárias. Já a dor neuropática e neurogênica, originada de lesão nos neurônios e nervos, centrais ou periféricos, são acompanhadas por intensa dor espontânea e não apresentam função fisiológica, sendo as dores mais difíceis de tratar (ZEILHOFER, 2007).

Dentre as várias classificações da dor, a mais importante é a que divide a dor em aguda e crônica. A dor aguda é uma resposta fisiológica normal em resposta a um estímulo nocivo (CARR; GOUDAS, 1999) tais como lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas (RIEDEL; NEECK, 2001).

A exposição da pele e outros órgãos a um estímulo nocivo provoca uma desagradável sensação de dor. Entre esta exposição inicial ao estímulo até a percepção da dor, há uma série de mecanismos extremamente complexos envolvidos, os quais reconhecem o estímulo através de receptores específicos (nociceptores), o convertem em potencial de ação que, por sua vez, é transmitido até o SNC, onde é processado e é gerada a percepção da dor (MILLAN, 1999).

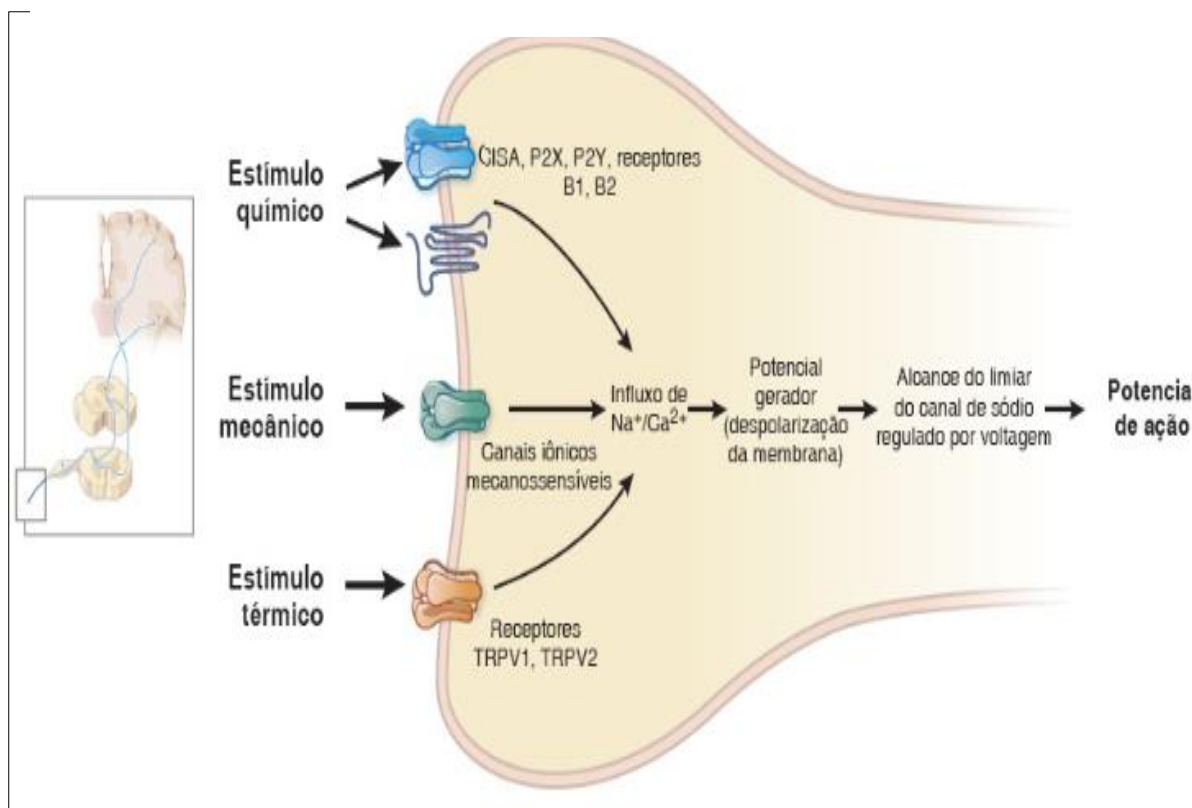
O componente fisiológico da dor é explicado por três mecanismos interligados (transdução, transmissão e modulação). No processo de transdução ocorre à ativação dos nociceptores por estímulos nocivos seja ele (mecânico, térmico ou químico), que dará origem a um potencial de ação. Na transmissão, ocorre a condução do impulso nervoso gerado pelos nociceptores através de um conjunto de vias levando a informação dolorosa até o sistema nervoso central. Finalizando com a modulação da informação, que pode ativar vias responsáveis pela supressão da dor (MESSLINGER, 1997; PORTO, 2004).

### 2.5.2 Transdução

Dentre os sistemas sensoriais, o somestésico responde a uma variedade de estímulos, no entanto, necessita de uma diversidade de receptores. Os receptores somestésicos são os mecanorreceptores responsáveis por detectar (pressão, força e vibração), os termorreceptores que detectam (temperatura de calor e frio da pele), e os nociceptores para detectar estímulos nocivos aos tecidos (MUIR; HUBBELL; DE MELLO, 2001).

Os nociceptores são definidos por Almeida e colaboradores (2004) como receptores que respondem a estímulos potencialmente lesivos, os quais se encontram amplamente distribuídos na pele, mucosas, membranas, fâscias profundas, tecido conjuntivo de órgãos viscerais, ligamentos e cápsulas articulares, periósteo, músculos, tendões e vasos sanguíneos, cujos campos de recepção podem ir desde pequenas regiões puntiformes até áreas que medem vários milímetros de diâmetro (SCHMIDT, 2008) (Figura 6).

**Figura 6:** Transdução periférica.



Legenda: Um evento sensorial térmico, químico ou mecânico ativa um receptor periférico específico, resultando em influxo de íons e despolarização da terminação nervosa periférica. Os estímulos térmicos ativam o receptor vaniloide 1 (TRPV1) do potencial receptor transitório (TRP) ou a proteína semelhante ao receptor TRP vaniloide 1 (TRPV2); ambos são canais catiônicos sensíveis ao calor. Os estímulos químicos podem ativar canais iônicos sensíveis ao ácido (CISA), canais P2X ou P2Y sensíveis a adenosina trifosfato (ATP), ou receptores B1 ou B2 sensíveis a cininas. Os estímulos mecânicos também podem levar a influxo de íons e despolarização, porém a identidade molecular dos canais relevantes ainda não está bem definida. Em cada caso, o potencial gerador induzido pelo sinal nociceptivo leva à produção do potencial de ação se for alcançado o limiar para a ativação do canal de sódio sensível à voltagem.

Fonte: Adaptado de Golan et al. (2014).

### 2.5.3 Transmissão

O estímulo ativar os nociceptores para dar início ao potencial de ação na membrana da célula nervosa. Uma vez gerado o potencial de ação, o estímulo se propaga pela fibra nervosa ascendente até a medula espinhal, em seguida para o

córtex cerebral, no córtex será processada a informação e gerada uma resposta fisiológica, seja emocional ou comportamental (MUIR, 1998).

A condução dos estímulos nocivos de origem térmica ou mecânica é realizada através das fibras C e A $\delta$ . Existe uma diferença entre as duas fibras em relação a sua composição por bainha de mielina, a fibra C não é mielinizada e conduz o estímulo em menor velocidade. Enquanto a fibra A $\delta$  é pouco mielinizada, conduzindo o impulso nervoso em maior velocidade. A fibra A $\beta$  também conduz estímulos, porém são estímulos inócuos aplicados na pele, músculos e articulações, apresentam elevada mielinização e alto calibre. Na ausência de danos teciduais ou nervosos, as fibras A $\beta$  transmitem informação referente a estímulos inócuos, como tato, vibração e pressão. A dor rápida, fina e localizada ativa as fibras A $\delta$ , enquanto a dor difusa e persistente ativa as fibras C (WOOLF; SALTER, 2000).

A maioria dos neurônios de fibras não mielinizadas (C) é associada às terminações *nociceptivas polimodais* e transmitem dor profunda, difusa e em queimação, enquanto as fibras mielinizadas (A $\delta$ ) transmitem dor aguda e bem localizada. As fibras C e A $\delta$  transmitem a informação nociceptiva proveniente do músculo e das vísceras, assim como a proveniente da pele (RANG & DALE, 2016).

Quando as fibras nociceptivas aferentes chegam ao corno dorsal da medula espinhal, elas transmitem o sinal originado na periferia através da liberação de vários neurotransmissores específicos que estão associados com a dor (D'MELLO; DICKENSON, 2008).

O principal neurotransmissor excitatório liberado pelos neurônios aferentes primários é o glutamato, um aminoácido excitatório que tem um papel essencial na transmissão da informação nociceptiva para os neurônios do corno dorsal da medula espinhal (CHIZH, 2002; OKUSE, 2007).

Os neurônios nociceptivos aferentes além de liberarem o glutamato, também liberam, possivelmente, adenosina trifosfato, (ATP), como os neurotransmissores rápidos nas suas sinapses centrais no corno dorsal. A ação do glutamato nos receptores  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) é responsável pela rápida transmissão sináptica na primeira sinapse no corno dorsal. Também ocorre uma resposta mais lenta mediada pelos receptores, N-metil D-Aspartato (NMDA). Os neurônios nociceptivos aferentes também contêm vários neuropeptídeos,



principalmente substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e galanina. Estes são liberados como mediadores, tanto nos terminais centrais quanto nos periféricos, e desempenham um papel importante na patologia da dor (RANG & DALE, 2016).

De forma resumida, o estímulo doloroso é conduzido até o sistema nervoso central através de neurônios aferentes que são os nociceptores. Os neurônios encontrados no sistema nervoso periférico responsável pela percepção do estímulo são chamados de neurônio de primeira ordem. O neurônio de primeira ordem se comunica com neurônio de segunda ordem no SNC através de sinapse. No tálamo os neurônios de segunda ordem estabelecem sinapses com os neurônios de terceira ordem, no qual é responsável por transmitir informações ao córtex cerebral, onde ocorre a percepção sensorial (PISERA, 2005).

#### 2.5.4 Modulação

O mecanismo da dor envolve na parte final, após a transdução e transmissão, a modulação da dor que tem como princípio a diminuição ou atenuação do sinal, resultando em alterações na percepção final do estímulo (STANFIELD, 2013). Claudiano (2011) afirma que as influências de mediadores podem suprimir a dor ou estimula ainda mais.

De acordo com Teixeira (2010): “a supressão da dor decorreria da inibição pré-sináptica na medula espinhal resultante da colisão entre potenciais dos aferentes primários e os antidrômicos originados na substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal (substância cinzenta da medula espinhal)”. Teixeira (2010) afirma que: “os sinais dolorosos que chegam ao corno dorsal da medula ativam interneurônios inibitórios locais, os quais formam sinapses recíprocas com os neurônios aferentes primários e, em certos casos, com os neurônios ascendentes secundários, criando uma espécie de *feedback* inibitório”.

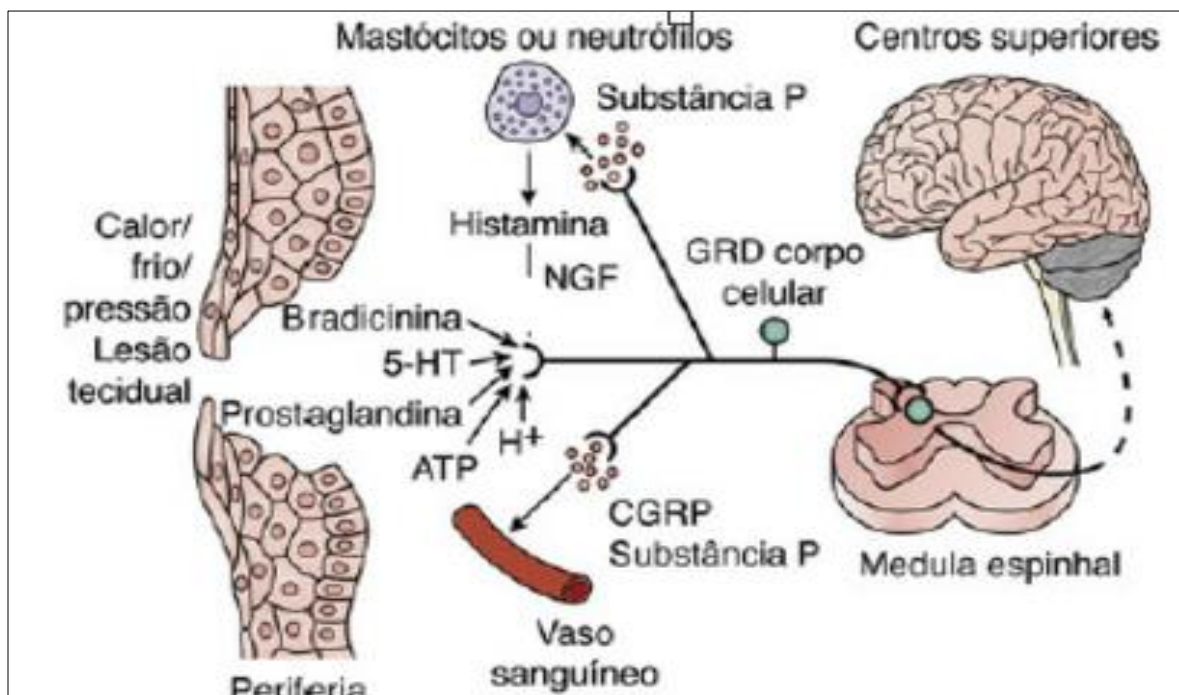
De acordo com Driessen (2007), existem vários mediadores na modulação da dor, a exemplo os neuropeptídios opioides, que atuam em receptores  $\mu$  e  $\kappa$ , neurotransmissores adrenérgicos e em receptores  $\alpha 2$ , serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina e estrogênio.

### 2.5.5 Mediadores de dor

Entre as substâncias químicas que excitam os nociceptores estão os fosfolípidios, histamina, serotonina, bradicinina, citocinas, óxido nítrico, substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), bem como, aminoácidos excitatórios, particularmente o glutamato, e inibitórios, como o ácido gama-amino-butírico (GABA) e a glicina. Também estão envolvidos na transmissão e modulação da dor a acetilcolina, polipeptídeos vasoativos, colecistocinina, enzimas proteolíticas, peptídeos endógenos, dentre outros (CAILLIET, 1999; GUYTON; HALL, 1996).

Os mediadores pró-inflamatórios (Figura 7) interagem com seus receptores presentes em nociceptores, induzindo tanto a sensibilização, quanto a ativação destes neurônios. Os mediadores químicos como o glutamato, serotonina, ATP, prótons, adenosina, e outros, liberados durante uma lesão tecidual, atuam em canais iônicos no interior da célula, resultando na deflagração do potencial de ação (JULIUS; BASBAUM, 2001). Alguns mediadores como a bradicinina, substância P e as prostaglandinas, não atuam em canais iônicos, atua em receptores acoplados a proteína G (LEVITAN, 1994). A Prostaglandina é o principal prostanóides envolvida na modulação da dor uma vez que cursa com eventos vasculares e celulares resultando na gênese dos sinais clássicos da inflamação (ALENCAR; ROCHA; PINHEIRO, 2005).

**Figura 7:** Ativação dos neurônios nociceptivos



Legenda: Diferentes estímulos (físicos e químicos) podem iniciar ou aumentar a taxa de disparo de potencial de ação nos neurônios aferentes primários nociceptivos (isto é, induzir dor). Essas fibras aferentes projetam-se para o corno dorsal da medula espinal, onde fazem sinapse nos neurônios que se projetam para os centros superiores. 5-HT, 5-hidoxitriptamina; ATP, trifosfato de adenosina; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; GRD, gânglio da raiz dorsal; NGF, fator de crescimento neuronal.

Fonte: Adaptado de Julius D, Basbaum A I 2001 Nature 413, 203–210.

A compreensão dos mecanismos responsáveis pelos tipos de dor clínica facilitará tanto o uso apropriado dos fármacos atualmente disponíveis quanto o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (GOLAN et al., 2014).

Uma vez que a dor, associada à inflamação ou a outras condições patológicas, representa o sintoma que mais causa desconforto aos pacientes, não é surpreendente constatar que esse sintoma representa o principal motivo para a procura por serviços de saúde. Nesse contexto, diferentes abordagens terapêuticas, dentro da medicina tradicional ou não, têm sido usadas com o objetivo de eliminar ou minimizar o sofrimento decorrente da dor. Uma das abordagens mais comuns é a farmacoterapia (DUTRA, 2012).

## 2.6 Tratamento da dor

Um componente de terapia da dor é a utilização de drogas analgésicas, as quais interferem na produção e/ou na transmissão de impulsos nociceptivos no sistema nervoso, seja em nível periférico ou central (STEIN, 2013).

Diversas classes de fármacos são amplamente utilizadas para o alívio da dor. Esses fármacos incluem agonistas dos receptores opioides, AINEs, antidepressivos tricíclicos, fármacos antiepilépticos (bloqueadores dos canais de sódio), antagonistas do receptor NMDA e agonistas adrenérgicos (GOLAN et al., 2014). Entre essas diversas classes de medicamentos para o alívio da dor, os mais utilizados para a dor aguda ainda são os opioides e AINEs dos quais retrataremos neste tópico.

Os analgésicos são substâncias capazes de suprimir a dor e amenizar as reações psíquicas e condutais associadas, por meio de vários mecanismos. Um desses mecanismos é bloqueio na geração dos impulsos, proporcionado por analgésicos não narcóticos, como a aspirina, o salicilato de sódio e a fenilbutazona, os quais bloqueiam a ação da bradicinina no receptor, através da diminuição da produção de prostaglandinas a partir de ácido araquidônico (DOUGLAS, 2006).

Os analgésicos narcóticos (opiáceos) como a morfina, bloqueiam a transmissão sináptica nas vias centrais da dor. Pertencem à família de receptores acoplados à proteína Gi/Go, portanto os opioides exercem efeitos poderosos sobre os canais iônicos presentes na membrana neuronal através do acoplamento direto à proteína G ao canal. Eles promovem a abertura dos canais de potássio e inibem a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem. Estes efeitos de membrana reduzem a excitabilidade neuronal (porque o aumento da condutância de K<sup>+</sup> causa hiperpolarização da membrana, fazendo que seja menos provável que a célula dispare potenciais de ação) e reduzem a liberação de transmissores (pela inibição da entrada de Ca<sup>2+</sup>) (RANG & DALE, 2016), fazendo assim o efeito analgésico.

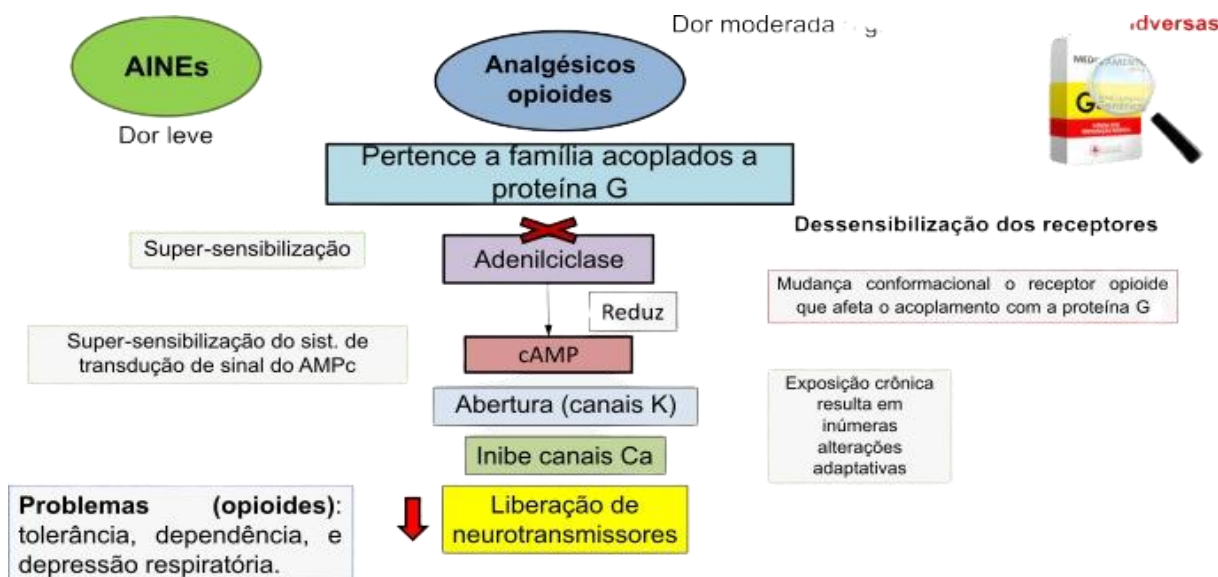
Apesar da grande importância dos opioides para o alívio da dor, eles podem provocar muitas reações adversas, tais como efeito depressor da respiração, náuseas, alterações de humor, efeitos gastrointestinais e efeitos neurotóxicos, além de produzirem algum grau de tolerância (CALIXTO et al., 2000; CID, 2008; FLETCHER, 2011). Esses efeitos são qualitativamente semelhantes entre os opioides, porém podem variar em intensidade (GOLAN et al., 2014).

Entre os efeitos adversos mais preocupante dos opioides estão a dependência química que é normalmente acompanhada de tolerância, sendo um fenômeno comum dos opioides. Consiste na necessidade do aumento da dose e da frequência para se obter um efeito desejado. O desenvolvimento de tolerância pode ser elucidado através de mecanismos neurológicos de adaptação aos receptores, uma vez que gradualmente se tornam menos sensíveis à estimulação. A readaptação do metabolismo, a distribuição da droga e a variabilidade individual estão igualmente envolvidos no desenvolvimento de tolerância (NEVES, 2016).

A dependência é o resultado da adaptação dos mecanismos homeostáticos, como consequência do consumo crônico, que podem variar entre os diferentes opioides utilizados, normalmente associados a opioides agonista  $\mu$  totais, como morfina e a heroína. A administração contínua de opioides provoca alterações nos sistemas biológicos e, como consequência, o organismo estabelece um novo estado de equilíbrio, adaptando-se à presença do composto (NEVES, 2016).

Segundo Nunes, Santos, Fortunato (2005) a tolerância e dependência advém do seu próprio mecanismo de ação, podendo estar relacionado com as alterações adaptativas que ocorrem nas funções celulares e sinápticas induzidas pelo tratamento crônico dos opioides (Figura 8).

**Figura 8:** Mecanismo de ação dos analgésicos opioides e efeito adverso.



Fonte: Patrícia Pires (2021), adaptado de NONATO et al., 2012; SANTOS et al., 2012; RANG et al., 2011, OZKAY; CAN apud ALMEIDA, 2014.

Atualmente, está perfeitamente esclarecido que a tolerância e a dependência a opioides está associada à *up-regulation* da via do AMPc e à alteração do acoplamento dos receptores opioides a proteínas G excitatórias (NUNES; SANTOS, FORTUNATO, 2005).

Além dos opioides, outra classe de medicamentos utilizadas para inibir a dor são os AINEs que afetam as vias de dor por meio de três mecanismos diferentes. Em **1º lugar**, as prostaglandinas reduzem o limiar de ativação nas terminações periféricas dos neurônios nociceptores aferentes primários. Ao reduzir a síntese de prostaglandinas, os AINEs diminuem a hiperalgesia inflamatória (é a resposta exagerada a um estímulo doloroso) e alodinia (é uma dor produzida por um estímulo que normalmente não causa dor). Em **2º lugar**, eles diminuem o recrutamento dos leucócitos e, conseqüentemente, a produção de mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos. Em **3º lugar**, os AINEs que atravessam a barreira hematencefálica impedem a produção de prostaglandinas que atuam como neuromoduladores produtores de dor no corno dorsal da medula espinhal (GOLAN et al., 2014).

## 2.7 Teste antinociceptivo

Existem vários tipos de testes nociceptivos que permitem o estudo e a avaliação da nocicepção em modelos animais. Esses estudos experimentais de nocicepção são na maioria realizados em ratos ou camundongos, sendo sempre observadas as normas éticas para a investigação experimental em animais conscientes. Apesar de os animais submetidos a um estímulo nociceptivo não terem capacidade de se comunicar verbalmente na ocorrência de dor, eles são capazes de exibir respostas comportamentais, motoras e fisiológicas semelhantes às observadas em seres humanos. Essas respostas são estudadas e comparadas na presença de drogas potencialmente analgésicas, o que permite inferir se um animal de experimentação está experimentando uma resposta álgica (PERAZA et al., 2007).

Os testes nociceptivos utilizam estímulos elétricos, térmicos, mecânicos ou químicos. Alguns deles contam a latência de aparecimento de um comportamento de evitação, como um reflexo de retirada da pata ou da cauda a partir de uma estimulação térmica, como os testes da placa quente (BARROT, 2012). Outros ensaios, como o

analgésímetro de Randall–Selitto realizam estimulação mecânica, com aumento da graduação de pressão realizada por uma pinça sobre o animal testado (BARROT, 2012). O teste de Von Frey, é um método utilizado para avaliar a sensibilidade tecidual ao estímulo mecânico (SILVA et al., 2013).

Por fim, alguns testes nociceptivos contam com a observação e pontuação de comportamentos específicos, como o teste de contorções abdominais, no qual os agentes irritantes são administrados por via intraperitoneal, induzindo um comportamento estereotipado caracterizado por contrações abdominais que são quantificadas; e o teste da formalina, um teste clássico no qual o agente químico é injetado na superfície plantar de uma das patas, resultando em reações como retirada da pata, lambidas, mordidas, ou agitações, que são quantificáveis (BARROT, 2012).

De acordo com Hunskaar e Hole (1987) o teste da formalina em camundongos é um modelo válido e confiável de nocicepção e é sensível a várias classes de analgésicos. O estímulo nocivo é uma injeção de formalina diluída (1% em solução salina) sob a pele da superfície dorsal da pata traseira direita. A resposta é a quantidade de tempo que os animais passam lambendo a pata injetada. A resposta nociceptiva à formalina apresenta duas fases, a primeira observada nos 5 minutos após a administração (fase neurogênica) e a segunda fase corresponde a intervalos de 15 a 30 minutos após a injeção intraplantar deste agente flogístico (fase inflamatória) (MARTINS, 2013).

Portanto, o teste da formalina é um modelo nociceptivo bem-aceito para avaliar o efeito antinociceptivo central e periférico de substâncias avaliadas (TJØLSEN et al.1992; DA MATTA et al.,2011) tanto sintéticas quanto obtidas de fontes naturais.

O desenvolvimento desses modelos experimentais torna-se importante na medida em que estes auxiliam na compreensão dos fenômenos naturais. Na ciência médica permitem o melhor conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças e da ação de medicamentos (HOCHMAN et al., 2004).

Frente a isso, nossa pesquisa se justifica por investigar a ação anti-inflamatória e analgésica de um óleo essencial rico em citral, componente que isoladamente apresenta ação analgésica e anti-inflamatória bem estabelecidas na literatura (QUINTANS et al., 2011; NISHIJIMA et al.,2014). Em adição, por se tratar de uma erva anual (adaptando-se em qualquer período do ano) de fácil cultivo e rápida

reprodução, e por possuir folhas contendo glândulas ricas em óleo essencial (PRUDENT et al., 1995), nossos resultados podem incentivar, de forma sustentável, o desenvolvimento da economia local.

Nesse contexto, esse estudo busca contribuir com os conhecimentos etnofarmacêuticos de *Pectis elongata* Kunth, espécie que apresenta poucos dados farmacológicos que possam reforçar o estabelecimento da eficácia e o uso terapêutico desta espécie por populações tradicionais.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral:

Determinar a composição química e avaliar se o óleo de *Pectis elontaga* Kunth (OEPe) apresenta propriedades antiedematogênica e antinociceptiva.

#### 3.2 Objetivos específicos:

- Determinar o rendimento e composição química do OEPe;
- Avaliar se o OEPe possui ação antiedematogênica;
- Avaliar se o OEPe possui ação antinociceptiva.

### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1 Material botânico

A espécie *P. elongata* Kunth (planta íntegra) foi coletada na cidade de Santarém, estado do Pará sob as coordenadas geográficas: 02027.8'143" S/ 5441,31'646" W, de um produtor local, na estação seca, em outubro de 2021, às 9:00 h da manhã. A planta foi identificada pela Profa. Mestra Chieno Suemitsu e depositada no herbário da Universidade Federal do Oeste do Pará-UFOPA, sob o número de registro HSTM-003432.

Após a coleta da planta inteira, foram utilizados: flores, folhas e caule da *P. elongata* Kunth. As raízes foram plantadas na Universidade Federal do Oeste do Pará-Campus Rondon, para reprodução. Em seguida o material vegetal foi submetido ao processo de secagem em temperatura ambiente, durante quatro dias (Figura 9), depois foi triturado de forma manual, com uso de tesouras, e posteriormente pesado e armazenado em sacolas plásticas contendo 100 g cada.

**Figura 9:** Secagem da espécie *Pectis elongata* em temperatura ambiente.



Autor: Patrícia Pires (2022)

#### 4.1.1 Extração do óleo essencial

O óleo essencial foi obtido por hidrodestilação, usando um aparelho tipo Clevenger, realizado no Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental da UFOPA- Campus Tapajós. Foram realizadas três repetições extrativas, utilizando 100 g do material vegetal seco, adicionados de 2 litros de água destilada (para cada repetição ou hidrodestilação). O tempo de cada extração foi de 3 horas, a contar do início da fervura da água contida no balão. O óleo obtido foi centrifugado com sulfato de sódio anidro, para remoção da água residual; armazenado em frascos de vidro âmbar (Figura 10) e armazenado sob refrigeração a 5°C. As principais características organolépticas encontradas no OEPE foram: cor amarela e aroma agradável de frutas cítricas (característico de limão).

O rendimento de óleo foi calculado a partir da relação entre o volume de óleo obtido e a biomassa (livre de umidade) utilizada na extração (% v/p) (EMBRAPA, 2004).

**Figura 10:** Óleo essencial de *Pectis elongata* Kunth



Autor: Patrícia Pires (2022)

O cálculo do rendimento do óleo se deu a partir da fórmula:

$$T_0 = \frac{V_0}{B_m - \left(\frac{B_m \times U}{100}\right)} \times 100$$

Sendo:

- $T_0$  = teor de óleo (mL de óleo essencial em 100 g de biomassa seca) ou rendimento de extração (%);
- $V_0$  = volume de óleo extraído (ml), lido diretamente na escala do tubo separador.
- $B_m$  = biomassa aérea vegetal (folhas e ramos finos), medida em gramas.
- $\frac{B_m \times U}{100}$  = quantidade de umidade ou água presente na biomassa.
- $B_m - \left(\frac{B_m \times U}{100}\right)$  = quantidade de biomassa seca, isenta de água ou livre de umidade.
- 100 = fator de conversão para porcentagem (EMBRAPA, 2004).

#### 4.1.2 Análise da composição química do óleo essencial

A análise da composição química do OEPE foi realizada no Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental da UFOPA- Campus Tapajós. A identificação dos constituintes químicos do OEPE foi obtida por cromatografia gasosa acoplada em espectrometria de massas (CGMS), utilizando o aparelho Ultra sistema GCMS-QP2010 (Shimadzu Corporation, Tóquio, Japão), equipado com um Auto injetor AOC-20i e o software GCMS-Solution, contendo as bibliotecas: ADAMS, NIST e MONDELLO. O tipo de coluna capilar utilizada foi de sílica (Rxi-5 ms, 30 m x 0,25 mm; espessura de filme de 0,25 µm, Restek Corporation, Bellefonte, PA, EUA).

As condições de análise foram: temperatura do injetor de 250°C; programação da temperatura do forno de 60-240°C (3 °C/min); hélio, foi utilizado como gás de arraste, ajustado em uma velocidade linear de 36,5 cm/s (taxa de 1,0 ml/min); injeção tipo split de 1 µL da amostra no modo de divisão (5 µL do óleo essencial para 500 µL de hexano); proporção de divisão 1:20; ionização por impacto eletrônico em 70 eV; as temperaturas da fonte de ionização e linha de transferência foram programadas em 200 e 250°C, respectivamente. Os espectros de massa foram obtidos por varredura a cada 0,3 s, com fragmentos de massa no intervalo de 35-400 m/z. O índice de retenção foi calculado para todos os componentes voláteis, usando uma série homóloga de n-alcenos C8 - C20 (Sigma-Aldrich), conforme descrita pela equação linear de Van den Dool e Kratz (1963).

Os dados quantitativos sobre os constituintes voláteis foram obtidos por normalização de área de pico usando um Ultra-sistema Shimadzu GC 2010, acoplado ao Detector FID, operado em condições semelhantes ao sistema GC-MS. A identidade dos componentes químicos se deu pela comparação dos seus índices de retenção e espectros de massa (massa molecular e fragmentação padrão) obtidos com aqueles existentes no sistema de bibliotecas do software GCMS-Solution (ADAMS, 2007; NIST, 2011; MONDELLO, 2011).

## 4.2 Animais utilizados no estudo

Para a realização dos experimentos foram utilizados 36 ratos machos, albinos, da espécie *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, com peso entre 200 e 250 g, idade 3 meses; e 36 camundongos albinos, da espécie *Mus musculus*, linhagem *Swiss*, com peso entre 30 e 35 g, idade 3 meses, provenientes do biotério da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), Campus de Oriximiná. Os animais foram acondicionados em gaiolas plásticas, sob condições padronizadas de temperatura ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ), ciclo de luz claro/escuro de 12 horas (luzes ligadas às 7:00 h e desligada às 18:00 h), água e comida *ad libitum*.

Doze horas antes da administração dos tratamentos para os testes farmacológicos, os animais foram privados da alimentação, para evitar qualquer interferência na absorção dos compostos administrados.

O projeto foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFOPA, relatando sua justificativa e todos os aspectos relacionados ao bem-estar animal, observando o Princípio dos 3Rs (replacement, reduction, refinement), e obedecendo aos princípios éticos recomendados pela diretriz da lei federal nº 11.794/2008 (Brasil, 2008), que estipula procedimentos para o uso científico de animais, sendo aprovado com número de registro 0320220130 - CEUA /UFOPA.

## 4.3 Teste farmacológico

### 4.3.1 Atividade Antiedematogênica - edema de pata induzido por carragenina

Para confirmação de ação anti-inflamatória do óleo essencial da *Pectis elongata* Kunth (OEPE), realizado em modelo experimental animal de edema de pata induzido por injeção intraplantar de carragenina, adaptado de Winter, Risley e Nuss (1962), onde o autor segue o protocolo com a utilização de ratos machos no experimento. A via de administração do OEPE foi via oral (v.o), por gavagem. Neste teste, utilizamos ratos, albinos, da espécie *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, divididos em 6 (seis) grupos, contendo 6 (cinco) animais cada, totalizando 36 animais (n= 36), nos seguintes tratamentos testes:

- **Grupo I** (n= 6) (**controle negativo**) – água destilada (1 mL/kg) (via oral (v.o));
- **Grupo II** (n= 6) (**controle positivo**) - indometacina (10 mg/kg) (v.o);
- **Grupo III** (n=6): (**controle do solvente**) - óleo mineral (1 mL/kg) (v.o);
- **Grupo IV** (n= 6): OEPe (100 mg/kg) (v.o);
- **Grupo V** (n= 6): OEPe (200 mg/kg) (v.o);
- **Grupo VI** (n= 6): OEPe (400 mg/kg) (v.o).

**Figura 11:** Experimento de edema de pata realizado em pletismômetro digital.



Autor: Patrícia Pires (2022)

As doses foram estabelecidas preliminarmente, considerando os resultados de DL<sub>50</sub> (5.000 mg/kg) encontrados em trabalhos realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental (LabBBEX-UFOPA) (dados não publicados). O óleo essencial avaliado para a análise de DL<sub>50</sub> foi obtido de espécimes de *P. elongata* adquiridos do mesmo produtor, sob as mesmas condições de cultivo e coleta.

Os tratamentos testes, bem como a droga padrão indometacina (controle positivo), controle negativo (água destilada) e controle do solvente (óleo mineral), foram administrados por via oral, por meio de uma cânula orogástrica, acoplada a uma seringa estéril.

Trinta minutos após a administração dos tratamentos, cada animal recebeu, no tecido subcutâneo do coxim da pata posterior direita, uma injeção de 0,1 mL de  $\lambda$ -carragenina (Sigma®), diluída a 1% (p/v) em solução salina (0,9%). Na pata posterior esquerda, administrou-se solução salina a 0,9%. O volume das patas direita e esquerda foi mensurado nos intervalos de tempo 0, 1, 2, 3, 4 e 24 h após a administração de  $\lambda$ -carragenina, por meio de um pletismômetro modelo EFF 304-Plethysmometer Paw (Insight®) (Figura 11).

A expressão dos resultados foi determinada pela medida equivalente ao volume de líquido deslocado em mL, analisando a diferença entre o volume da pata experimental no tempo zero ( $T_0$ ) e nos demais tempos. O percentual da inibição do edema foi calculado pela fórmula descrita por Xu et. al. (2014), abaixo:

$$Edema(\%) = \frac{Volume\ final - Volume\ inicial\ em\ T_0}{Volume\ inicial\ em\ T_0} \times 100$$

$$\% de\ inibição = \left(1 - \frac{V_t}{V_c}\right) \times 100$$

Onde  $V_t$  representa a média do volume do edema do grupo teste e  $V_c$ , representa a média do volume do edema do grupo controle negativo.

Destaca-se que durante o período de 24h do experimento, não se registraram óbitos dos animais.

#### 4.3.2 Atividade Antinociceptiva - Teste de Formalina

Para a análise da ação analgésica do óleo essencial da *P. elongata* foi escolhido o teste de formalina, adaptado de Hunskaar e Hole (1987), que mensura a atividade antinociceptiva em modelo experimental animal. De acordo com Hunskaar e Hole (1987), o teste de formalina avalia a nocicepção em duas fases: a fase 1°, avalia

a dor aguda ou neurogênica e 2° fase, dor crônica, também chamada de dor inflamatória. Para este teste, utilizamos camundongos, albinos, machos, da espécie *Mus musculus*, linhagem *Swiss*, divididos em 6 (seis) grupos, contendo 6 (seis) animais por grupo, totalizando 36 animais (n=36), sendo:

- **Grupo I** (n= 6) (**controle negativo**): água destilada (1 mL/kg) (v.o);
- **Grupo II** (n= 6) (**controle positivo**): morfina (10 mg/kg) (v.i);
- **Grupo III** (n=6): (**controle do solvente**) - óleo mineral (1 mL/kg) (v.o);
- **Grupo IV** (n= 6): OEPe (100 mg/kg) (v.o);
- **Grupo V** (n= 6): OEPe (200 mg/kg) (v.o);
- **Grupo VI** (n= 6): OEPe (400 mg/kg) (v.o).

Os tratamentos foram administrados por via oral (v.o), por meio de uma cânula orogástrica, acoplada a uma seringa estéril. Trinta minutos após a administração dos tratamentos, foi aplicada por via intraplantar (v.i – pata posterior direita), 20 µL de uma solução de formalina a 2,5% (formaldeído previamente diluído em solução salina (0,9%) estéril). Em seguida, os animais foram colocados individualmente em câmaras de vidro, onde foram filmados, a fim de minimizar riscos de erros de contagem. O tempo que o animal manifestou alterações comportamentais, tais como: lambe, sacudir ou morder a pata injetada com formalina, foi cronometrado. O período de 0-5 minutos (fase neurogênica) corresponde ao tempo em que se observam efeitos direto nos nociceptores; a fase de 15-30 minutos (fase dor inflamatória) que apresenta papel importante na dor, acompanhada de uma resposta inflamatória relacionada à liberação de mediadores inflamatórios (HUNSKAAR; HOLE et al.1987).

A porcentagem de inibição do tempo que o animal lambe, sacode ou morde a pata injetada com formalina foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ de inibição} = \left(1 - \frac{T_t}{T_c}\right) \times 100$$

Onde  $T_t$  representa a média do tempo que o animal passa lambendo, sacudindo ou mordendo a pata com formalina no grupo tratado e  $T_c$  representa essa média no grupo controle (HUNSKAAR; HOLE et al.1987).



Destaca-se que durante o período de 24h do experimento, não houve registro de óbitos dos animais.

#### **4.4 Análise estatística**

Os resultados quantitativos, para ambos os testes, foram expressos como média  $\pm$  erro padrão das médias. Em seguida foi empregado a análise de variância ANOVA seguido do teste de Dunnett, com intervalos de confiança de 5%. Valores de  $p \leq 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **5.1. Rendimento do óleo essencial**

O rendimento do óleo essencial é um importante fator que determina a viabilidade de uso de espécies vegetais como fontes de substâncias bioativas, caso seja necessário o isolamento desta, ou ainda que o óleo essencial apresente atividade equiparada à da substância isolada. Dessa forma, a determinação do rendimento do óleo essencial torna-se uma ferramenta necessária para os produtores, pois a partir desse estudo, é possível estimar quanto de biomassa é necessária para produzir uma quantidade de óleo satisfatória (RIBEIRO; BONILLA, LUCENA, 2018).

No presente estudo, o rendimento do óleo essencial obtido de *Pectis elongata* foi determinado em 1,0%. Estudos realizados por Silva e colaboradores (2021), do óleo essencial desta mesma espécie, coletada na cidade de Boa Vista, o rendimento foi de 0,74%. Em estudo realizado por Pereira e colaboradores (2021), o valor do rendimento de um espécime coletado em Santarém, Pará, foi determinado em 1,52%. Silva e colaboradores (2005), ao analisar o rendimento do óleo essencial de espécimes de *P. elongata* coletadas em três diferentes localizações (Belém-PA, estrada Bujaru-PA e vila Ajuru concelho de Ferreira Gomes-AP), os rendimentos foram determinados em 0,7%, 1,3% e 1,5% respectivamente. Portanto, podemos perceber que houve variação dos rendimentos dos óleos essenciais, mesmo sendo

da mesma espécie. Alguns fatores podem levar à variação do rendimento entre eles: condições ambientais, condições de armazenamento, diferenças de época de colheita, tipo de solo, clima e umidade relativa do ar (BURT, 2004; BAPTISTA et al., 2019).

Essa variação pode também ser atribuída ao material vegetal amostrado ou ao método de extração utilizado para obtenção do óleo essencial (TRAPP & CROTEAU 2001).

## **5.2 Composição química**

Neste estudo, identificamos 28 componentes químicos presente no óleo essencial de *P. elongata*, coletada em Santarém-PA, representando 99,87% do óleo extraído. Geranial (52,11%) e Neral (37,18%) foram os constituintes majoritários, seguidos pelos componentes: geraniol (2,82%) e nerol (1,64%) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Constituintes químicos presentes no óleo essencial de *Pectis elongata Kunt*, coletada na cidade de Santarém-PA.

Pico	COMPOSTOS	TRC	OEPE (%)
1	Metil-n-butilcetona	3085	0,01
2	4-Mercapto-4-metil-2-pentanona	6085	0,12
3	2-Acetoxihexano	6350	0,13
4	Tiglato de isopropila	6725	0,04
5	6-metil-5-hepten-2-ona	7285	0,84
6	6-metil-5-hepten-2-ol	7440	0,06
7	Limoneno	8720	0,73
8	(E) $\beta$ -Ocimeno	9345	0,05
9	3-metilciclohexano-1,2diona	10975	0,37
10	Linalol	11305	0,41
11	Citronelal	13445	0,05
12	(Z)-Isocitral	13940	0,33
13	Oxido de rosefurano	14385	0,07
14	3,6-dimetil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidrobezfurano	14575	0,06
15	Isogeranial	14705	0,50
16	Nerol	16735	1,64
17	<b>Neral</b>	<b>17355</b>	<b>37,18</b>
18	Geraniol	17895	2,84
19	<b>Geranial</b>	<b>18685</b>	<b>52,11</b>
20	Dihidro acetato de linalol	18895	0,11
21	1-Trideceno	19400	0,35
22	(E)Hasmigona	21320	0,13
23	1- Hidroxi-Undec-2-eno	22855	0,19
24	$\beta$ -Elemeno	23665	0,24
25	Cipereno	23970	0,04
26	(Z) Cariofileno	24705	0,41
27	$\alpha$ – Humuleno	26195	0,65
28	Humuleno epoxido II	32295	0,21
TOTAL			99,87

TRC = Tempo de Retenção Calculado (coluna R<sub>xi</sub>-5ms), IRL= Índice de Retenção da Literatura

Os componentes majoritários (neral e geranial) são isômeros que juntos, formam o citral, um aldeído alifático natural (MLA, 2021; DUDAI et al. 2005), encontrado em uma grande variedade de plantas, tais como erva-cidreira (*Melissa officinalis*), capim-limão (*Cymbopogon citratus*), verbena (*Verbena officinalis*) e capim-limão (*Pectis brevipedunculata*) (DUDAI et al. 2005; MARQUES e KAMPLA, 2013).

Prudent (1995), ao avaliar a composição química do óleo essencial de *P. elongata* coletado na Martinica, identificou neral (15,65-27,47%), geranial (24,56-

40,15%), seguido por ácido gerânico (5,00-19,88%) como componentes majoritários. De acordo com o autor, os níveis de cada componentes dependiam do estado de maturidade da planta, bem como do local de coleta.

Silva e colaboradores (2005), ao analisar o óleo essencial de espécimes de *P. elongata* coletados no Estado do Pará, Brasil, encontraram os quimiotipos aldeído perila (51,7-64%) e limoneno (43,7-33%). Estes mesmos autores, ao analisarem a composição química do óleo essencial de espécimes de *P. elongata* coletados no estado do Amapá, Brasil, encontraram o quimiotipo aldeído perila (81,9%).

Óleos essenciais de outras espécies de *Pectis* têm sido previamente relatados, o óleo de *Pectis texana* Cory [sin. *P. angustifolia* var. *fastigiata* (A. Gray) DJ Keil] nos EUA, mostrou 48% de timol (ALBERS, 1942). O óleo de *Pectis papposa* Harv. & A. Gray, conhecido como “cinchweed” na Califórnia e no Arizona, EUA, foi descrito como rico em aldeído cumínico (47%),  $\beta$ -pineno (27%) e carvona (12%) (BRADLEY & HAAGEN-SMIT, 1943). No óleo de *Pectis prostata* Cav. de Cuba são predominantes o aldeído perila (70,7%) e limoneno (16,2%) (PINO; ROSADO; FLUENTES, 1996).

Os óleos de *Pectis apodocephala* Baker e *Pectis oligocephala* (Gardner) Sch. Bip., de Sobral, Ceará, Brasil, foram analisados: o óleo de *P. apodocephala* foi caracterizado por uma porcentagem significativa de 78% de citral (neral 34% e geranial 44%) seguido por  $\alpha$ -pineno (11%), enquanto o óleo de *P. oligocéfala* mostrou p- cimeno (71%) e timol (24%) como seus constituintes principais (ALBUQUERQUE et al., 2003). Outro óleo essencial de *P. apodocephala* e de *P. brevipedunculata* Sch. Bip., que foram amostrados nos estados do Ceará e Rio de Janeiro, Brasil, respectivamente, também apresentaram uma grande quantidade de citral: o óleo de *P. apodocephala* do Ceará apresentou 53% de citral (neral 28%, geranial 25%) e o óleo de *P. brevipedunculata* do Rio de Janeiro exibiu 82% do citral (neral 36%, geranial 46%) (CRAVEIRO et al., 1986; MARQUES et al.; 2013). O óleo de *Pectis odorata* Griseb., amostrado em Córdoba, Argentina, apresentou limoneno (50%) e citral (50%, neral 27% e geranial 23%) como seus principais constituintes (DUSCHATZKY et al., 2005).

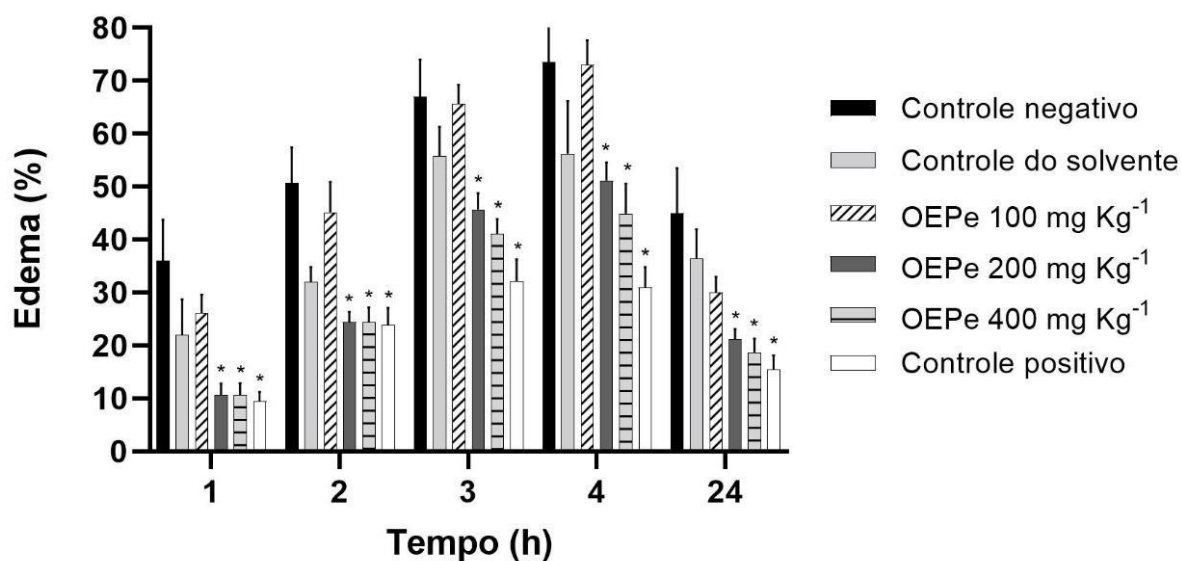
A diversidade química encontrada na composição de OEs, dentro de uma mesma espécie, provavelmente se deve a variações envolvendo diferentes biomas e

condições climáticas que estão sob pressão (SILVA et al. 2021). A exemplo da influência do calor, umidade relativa do ar, além do período de coleta e métodos de acondicionamento do óleo obtido (ORLANDA, 2011 *apud* DE JESUS et al. 2021).

### 5.3 Atividade antiedematogênica – Edema de pata induzido por carragenina

A atividade antiedematogênica do OEPe, foi avaliada por meio do modelo de edema de pata induzido por  $\lambda$ -carragenina. Após a aplicação do agente flogístico, o edema foi identificado pelo aumento significativo no volume da pata dos animais, atingindo o pico máximo na 4<sup>o</sup> hora, demonstrando que houve a instalação de um processo inflamatório, conforme o observado na (Figura 12).

Figura 12: Percentual do volume de edema



Legenda: Efeito do óleo essencial da *Pectis elongata* Kunth (OEPe) e da indometacina no volume de edema de pata nos tempos (T1-T24) (n=6/grupo). Controle negativo (água destilada), indometacina (10 mg/kg, v.o) e OEPe (100, 200, e 400 mg/kg). Os valores em cada coluna representam a média  $\pm$  E.P.M. Foi realizado o teste ANOVA, seguido pelo teste de Dunnett, onde  $p \leq 0,05^*$  indica diferença estatística significativa em relação ao controle negativo.

O presente estudo, foi avaliado o volume do edema e percentual de inibição do edema após o tratamento oral com três diferentes doses do OEPE (100, 200 e 400 mg/Kg). Para fins de validação do experimento, indometacina foi utilizada como controle positivo (10 mg/kg v.o), água destilada como controle negativo e óleo mineral como controle do solvente, nos tempos (1°, 2°, 3°, 4° e 24°) horas após a aplicação do agente flogístico.

A figura 12 mostra que, quando administrado previamente, os tratamentos testes com o OEPE, nas doses 200 e 400 mg/kg e do grupo controle positivo (indometacina) foram os únicos que obtiveram menor volume de edema em todos os intervalos de tempos avaliados, quando comparado ao grupo controle negativo ( $p \leq 0,05$ ).

Sob nossas condições experimentais, a dose de 100 mg/kg não foi capaz de reduzir a formação de edema induzido por  $\lambda$ -carragenina em nenhum dos tempos observados em comparação ao grupo controle negativo ( $p \geq 0,05$ ), portanto, sem efeito anti-inflamatório.

Por outro lado, a indometacina reduziu significativamente ( $p \leq 0,05$ ) a formação de edema em todos os tempos avaliados (1°, 2°, 3°, 4° e 24°) em comparação ao grupo controle negativo, promovendo redução do edema da 1° hora à 24°h, com percentuais variando entre 73,6% e 65,5%, apresentando diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) quando comparada ao grupo controle negativo. De acordo com Farsam e colaboradores (2000), a indometacina atua inibindo a ciclooxigenase, reduzindo a biossíntese de prostaglandinas.

Nas doses de 200 e 400 mg/Kg, (v.o), o OEPE promoveu inibição do edema de pata em todos os tempos avaliados (Figura 13). Na **1° hora** após o início do tratamento, foi evidenciado a inibição (%) máxima de (70,2 e 70,5); na **2° hora** (55,1 e 55,3); **3° hora** (31,7 e 38,6); **4° hora** (30,3 e 38,9) e na **24° hora** (52,8 e 58,1), respectivamente (Tabela 2). As inibições máximas na 1° e 24° hora seguiram o mesmo padrão exibido pela indometacina, indicando melhor resposta na 1° hora do processo inflamatório, referente a inibição dos mediadores inflamatórios como histamina, serotonina e bradicinina (DI ROSA, 1972), além de atuar bloqueando citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral e interleucinas), responsáveis por induzir a inflamação aguda (SALVEMINI et al., 1996; HALICI et al., 2007), correspondente a

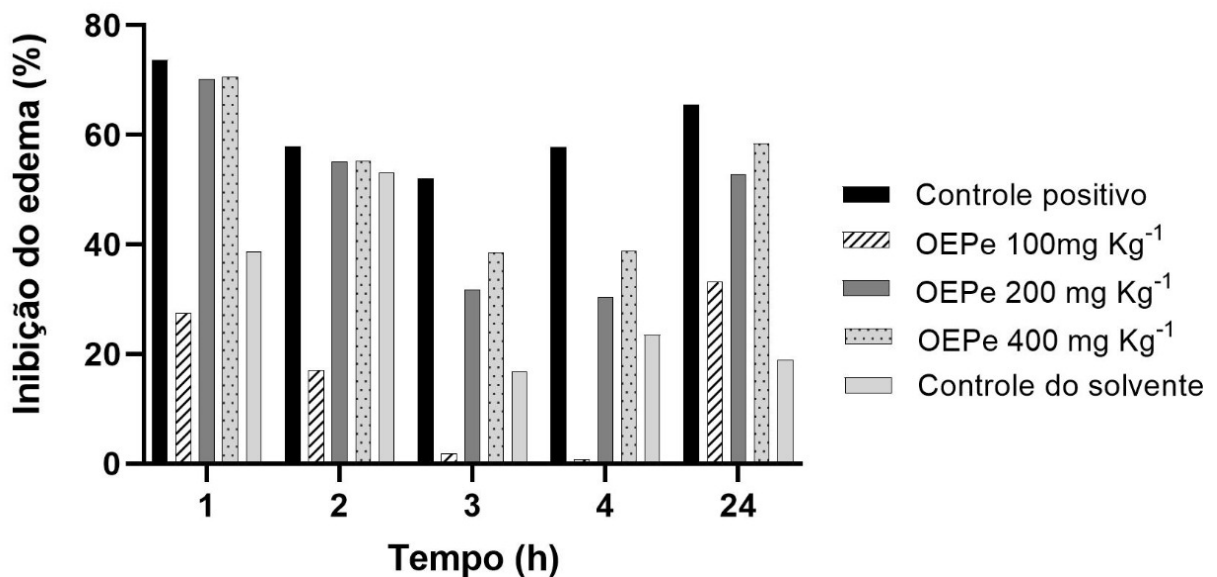
fase tardia, 24° horas, o que nos sugere que nestas doses, o OEPe pode atuar de forma semelhante ao tratamento padrão (indometacina).

**Tabela 2:** (%) inibição de edema nos grupos testes

GRUPOS TESTES (%)	TEMPO DO EXPERIMENTO (horas)				
	1° h	2° h	3° h	4° h	24° h
OEPe 100 mg/kg	27,4	17	1,8	0,76	33,1
OEPe 200 mg/kg	70,2	55,1	31,7	30,3	52,8
OEPe 400 mg/kg	70,5	55,3	38,6	38,9	58,1
Indometacina 10 mg/kg	73,6	57,9	52	57,8	65,5

Autor: Patrícia Pires (2022)

**Figura 13:** Percentual de inibição de edema



Legenda: Efeito do OEPe na inibição do edema de pata induzido pela injeção intraplantar de carragenina a 1% em ratos, até 24 horas após injeção. Os resultados expressam média ± E.P.M. (n = 6/grupo).

Nas doses de 200 e 400 mg/Kg, o OEPe comportou-se de maneira semelhante ao controle positivo ( $p \geq 0,05$ ) em todos os tempos avaliados, confirmando seu potencial antiedematogênico.

Considerando que qualquer substância que cause inibição ou redução da ação da carragenina é considerada como tendo ação anti-inflamatória (KUMMER e COELHO, 2002). Portanto, nas doses de 200 e 400 mg/Kg, OEPe promoveu a redução do edema induzido pelo flogógeno a partir da primeira hora de administração, o que nos sugere que o OEPe, rico em citral (89,2%), apresenta propriedades anti-inflamatórias importantes, e que a ação biológica encontrada possa estar relacionada à presença do citral. De acordo com estudos de Gbenou e colaboradores (2012) e Quintans-Júnior e colaboradores (2011), espécies vegetais que apresentaram citral como componente majoritário, possuem ação anti-inflamatória eficaz em diferentes modelos de inflamação.

Estudos anteriores também relatam que os isômeros do citral (neral-37,18% e geranial-52,11%), quando avaliados de maneira isolada, apresentaram pronunciado efeito anti-inflamatório para as duas isoformas (GBENOU et al., 2013; LIAO et al. 2015). Conforme Liao e colaboradores (2015), em primeiro estudo relatando as diferenças na bioatividade dos isômeros do citral (neral e geranial), isoladas de frutos de *Litsea cubeta*, frente a inflamação em cultura de células, foi constatado que neral possui ação anti-inflamatória mais proeminente que o geranial.

Segundo Ahn e colaboradores (2001), o principal mecanismo de ação do citral consiste na inibição da expressão de leucotrienos, bem como na redução da liberação de histamina e/ou serotonina, 5-lipoxigenase e/ou ciclooxygenase, (QUINTANS-JÚNIOR et al. 2011), além de promover a diminuição do fator de necrose tumoral TNF, um biomarcador de inflamação (SILVA, 2020). A diminuição, inibição na expressão desses mediadores inflamatórios, conferiu atividade anti-inflamatória e analgésica ao citral (SILVA, 2020; NISHIJIMA et al. 2014).

Portanto, os estudos acima relatados fortalecem a hipótese de que as propriedades anti-inflamatórias do OEPe se devam à presença do citral, seu constituinte químico majoritário.

Estudos de Quintans-Júnior e colaboradores (2011), mostraram que o citral (95%) isolado do óleo essencial das espécies *L. alba* e *C. citratus*, quando



administrado em doses de 50, 100 e 200 mg/kg, via intraperitoneal (v.i), apresentou atividade anti-inflamatória em modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina. Segundo os autores, o citral inibiu o percentual de edema de forma satisfatória nas doses de 100 e 200 mg/kg i.p., quando administrado uma hora antes da indução do edema. Entretanto, nosso estudo não mostrou atividade anti-inflamatória do OEPe na dose de 100 mg/kg, o que pode nos sugerir que quanto maior o percentual do citral presente no óleo essencial, melhor a resposta anti-inflamatória frente a menores doses, ou que a via de administração possa ser um fator determinante, uma vez que a administração via intraperitoneal pode alcançar mais rapidamente o pico de concentração plasmática em relação à via oral, tendo maior biodisponibilidade, fazendo com que sua ação anti-inflamatória aconteça em um menor espaço de tempo após a administração.

A fração de fármaco inalterado que atinge o local de ação, ou a corrente sanguínea que lhe dá acesso a partir do local de administração define-se por biodisponibilidade (HARDMAN & LIMBIRD, 1996). Assim como a concentração de um composto químico pode influenciar no seu efeito, vias de administração diferentes também podem afetar na velocidade de absorção e biodisponibilidade do citral, fazendo com que, provavelmente, a via intraperitoneal, por ser injetável, tenha efeito mais rápido que a via oral. A passagem de fármacos do seu local de administração para a corrente sanguínea define-se por absorção e envolve a passagem por barreiras biológicas, tais como o epitélio intestinal na via oral. Vias de administração que envolvem a injeção direta de fármacos na circulação sistêmica não passam por esta etapa do ciclo do fármaco no organismo, tendo biodisponibilidade absoluta (RANG et al., 2011). Em geral, a biodisponibilidade é mais rápida, ampla e previsível quando os fármacos são administrados por via injetável (GOODMAN & GILMAN, 2019).

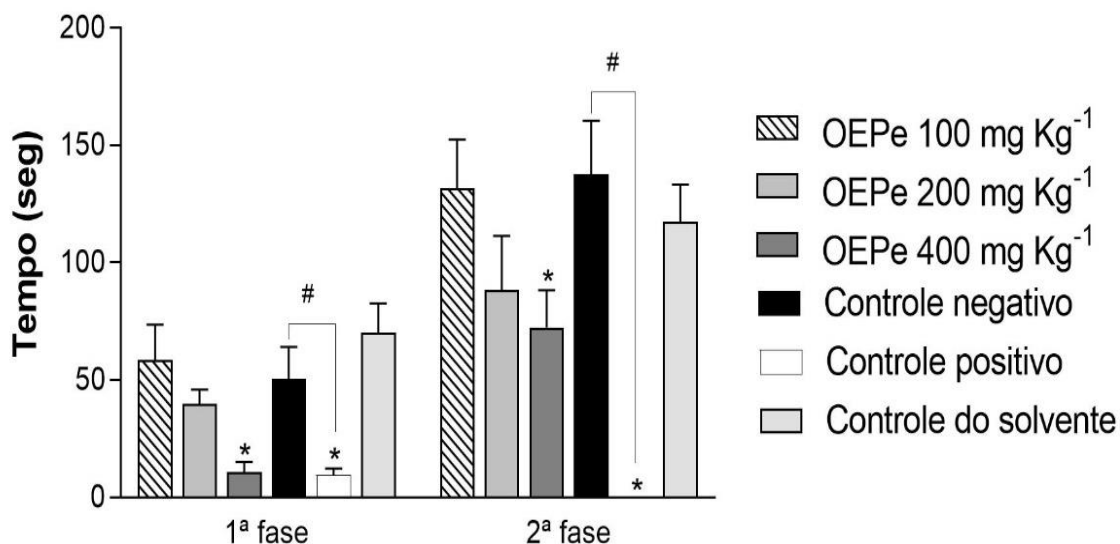
Por outro lado, há a presença de 28 constituintes químicos que podem agir de forma sinérgica ou antagônica sobre a ação anti-inflamatória produzida pelo OEPe. Pesquisas evidenciaram que sinergismo ocorre e pode estar relacionado à presença de compostos minoritários e majoritários, atuando assim de forma combinada, potencializando o efeito do óleo quando comparados aos compostos isolados (RIBEIRO-SANTOS et al., 2017; DONATO et al., 2020). A combinação de substâncias com efeito sinérgico pode aumentar a biodisponibilidade de substâncias ativas e/ou

reduzir as doses destas (CASANOVA & COSTA, 2017), o que pode favorecer na diminuição das reações adversas. O efeito antagonístico competitivo também pode ser visto em misturas de produtos naturais. Rang e colaboradores (2011), definem o antagonismo competitivo como mecanismo mais direto pelo qual uma substância pode reduzir o efeito de outra. Dessa forma, não se sabe se os outros componentes químicos presentes na amostra analisada tenham interagido de forma antagonística diminuindo a ação biológica do citral frente a dose de 100 mg/kg.

#### 5.4 Atividade Antinociceptiva - Teste de Formalina

A atividade antinociceptiva do OEPe foi avaliada por meio do teste de formalina a 2,5%. A (Figura 14), representa as fases 1<sup>o</sup> (dor neurogênica) e 2<sup>o</sup> (dor inflamatória) do experimento, observando os tempos de lambertura e mordidas na pata traseira/direita dos camundongos, após a administração (v.o.) do OEPe nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg.

**Figura 14:** Tempo médio (seg) de lambertura da pata do camundongo nas duas fases da nocicepção.



Legenda: Efeito do óleo essencial da *Pectis elongata* Kunth (OEPe) e da morfina no teste da formalina a 2,5% nas (1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> fases) (n=6/grupo). Controle negativo (água destilada), morfina (10 mg/kg, I.P) e OEPe (100, 200, e 400 mg/kg). Os valores em cada coluna representam a média ± E.P.M. Foi realizado o teste ANOVA, seguindo pelo teste de Dunnett. \* p<0,05 indicam diferença estatística significativa em relação ao grupo controle positivo.

Na dose 400 mg/kg, o OEPe apresentou atividade antinociceptiva nas duas fases: neurogênica (0-5 min) e inflamatória (15-30min), sendo capaz de reduzir de maneira significativa o tempo médio de lambidas e/ou mordidas na pata dos camundongos em 78,2% na 1° fase (dor neurogênica) e 58% na 2° fase (dor inflamatória), gerando resultado com diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) quando comparado ao grupo controle negativo, e resultados semelhantes ( $p \geq 0,05$ ) aos obtidos com o tratamento com morfina (controle positivo-10mg/kg), apresentando redução de 81% no comportamento nociceptivo dos animais na 1° fase (dor neurogênica) e 100% na 2° fase (dor inflamatória), do experimento. A partir destes resultados, é possível sugerir que o OEPe na dose de 400mg/kg comportou-se de maneira semelhante à morfina.

Também foi perceptível que, ao diminuir as doses do OEPe para 100 e 200 mg/kg, houve perda do efeito analgésico tanto na fase neurogênica (1,1 e 21,2%) quanto inflamatória (11,3 e 31,4%), respectivamente, não reduzindo o tempo de lambida de maneira significativa ( $p \leq 0,05$ ) quando comparado ao grupo controle negativo em ambas as fases, conforme a TABELA 01.

**Tabela 3:** % de inibição no tempo de lambida nas doses testes

<b>GRUPOS TESTES</b>	<b>1° fase (dor neurogênica)</b>	<b>2° fase (dor inflamatória)</b>
MORFINA	81%	100%
OEPe 400 mg/kg	78,2%	58%
OEPe 200 mg/kg	11,3%	31,4%
OEPe 100 mg/kg	1,1%	21%

Autor: Patrícia Pires (2022)

O teste de formalina é um modelo de dor induzida por injúria tecidual, o qual permite avaliar a resposta comportamental dos animais (como o ato de lamber e morder a pata afetada) e possui vantagens sobre outros métodos de nocicepção, haja vista, a possibilidade de avaliar dois tipos diferentes de dor ao longo de um período e,

assim, permite o teste de analgésicos com diferentes mecanismos de ação (RANDOLPH, 1997).

Ambas as fases desse teste podem ser suprimidas por fármacos de ação central e periférica como a morfina (analgésico opioide), que diminui a resposta nociceptiva causada pela formalina, bloqueando as duas fases da nocicepção. A 1ª fase é mediada por estimulação química direta de fibras aferentes nociceptivas mielinizadas (fibras A $\delta$ ) e a 2ª fase é mediada pela ativação de vias centrais por inflamação, onde há a participação de vários mediadores que excitam as fibras não mielinizadas (fibra C) (HUNSKAAR e HOLE, 1987; TJØLSEN et al., 1992).

Nossos resultados apontam o efeito antinociceptivo do OEPe na dose de 400 mg/kg, atuando na inibição da dor central e periférica, com padrão semelhante a morfina ( $p \geq 0,05$ ), sugerindo ação das substâncias diretamente sobre receptores opioides centrais ou pelo estímulo à liberação de opioides endógenos.

Há relatos na literatura científica de que o citral possui atividade antinociceptiva. O mecanismo de ação exato do efeito analgésico do citral não foi solucionado. No entanto, tem sido proposto que ele atue bloqueando as fibras mielinizadas (fibras A $\delta$ ) e não mielinizadas (Fibras C), que são excitadas por mediadores inflamatórios (HUNSKAAR e ROLE et al. 1987; TOLSEN et al. 1992; NISHIJIMA et al. 2014) e atue na dessensibilização dos receptores vaniloides (TRPV1) na dor crônica (NISHIJIMA et al., 2014).

Estudos conduzidos por Nishijima e colaboradores (2014), ao analisar atividade antinociceptiva do citral isolado, nas doses de 25, 100 e 300 mg/Kg (v.o), apontam que no teste de formalina foi exibida atividade antinociceptiva para a maior dose avaliada, atuando nas duas fases da nocicepção, enquanto na dose de 100 mg/Kg, sua ação se manteve na fase inflamatória, porém sem efeito na fase neurogênica. Por outro lado, na dose de 25 mg/kg, o citral deixou de exercer efeito anti-nociceptivo.

Em nossos resultados não foi observada ação antinociceptiva do OEPe nas doses de 100 e 200 mg/kg em nenhuma das duas fases da nocicepção. Entretanto, no teste de edema de pata (inflamação), foi observado efeito anti-inflamatório na dose de 200 mg/kg, e que sua ação se deve à inibição de mediadores inflamatórios (AHN et al. 2001; QUINTANS-JÚNIOR et al. 2011; SILVA, 2020, NISHIJIMA et al. 2014),

embora essa hipótese não seja sustentada pelos resultados obtidos no teste de formalina.

Quintans-Júnior e colaboradores (2011), em teste nociceptivo induzido por formalina, o citral isolado (95%), nas doses de 50, 100 e 200 mg/Kg, (i.p.), exibiu atividade antinociceptiva na maior dose avaliada, bloqueando as fases neurogênicas e inflamatórias da dor, enquanto na dose de 100 mg/kg, exerceu apenas atividade na fase inflamatória. Acreditamos que fatores como, alta concentração de citral na amostra, diferentes vias de administração dos pré-tratamentos (intraperitoneal e oral), podem ter influenciado no efeito antinociceptivo nas doses de 100 e 200 mg/kg. Tendo em vista que a administração dos nossos testes com OEPe foram via oral. Além disso, nossa amostra apontou 28 constituintes químicos que podem influenciar de forma sinérgica ou antagonica na relação dose-efeito do OEPe.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados podemos concluir que:

O OEPe é constituído por 28 componentes químicos, tendo o monoterpeneo citral como constituinte majoritário, representando (89,2%) da amostra. As concentrações de seus isômeros: **cis** geranial e **trans** neral, foram determinadas em 52,1 e 37,1%, respectivamente;

O rendimento do OEPe foi determinado a 1%;

O OEPe apresentou um importante potencial de ação antiedematogênica, na redução de edema de pata e ação antinociceptiva, na diminuição do comportamento nociceptivos dos animais.

Os resultados deste estudo nos fornecem uma base científica para aplicação terapêutica desta espécie na medicina tradicional, levando em consideração os estudos farmacológicos, químicos e etnobotânicos que são de extrema importância, podendo comprovar a eficácia de compostos bioativos e preencher a lacuna de estudos sobre a ação farmacológica de *P. elongata*.

## 7. REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª Edição. Elsevier, 2019.
2. ABELLA, V.; SCOTECE, M.; CONDE, J; PINO, J; GONZALEZ-GAY, M.A; GOMEZ- REINO, J.J; MERA, A; LAGO, F; GÓMEZ, R.; GUALILLO, O. **Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders**. Rheumatology, 2017.
3. ADAMS, H. R. **Physiologic, pathophysiologic, and therapeutic implications for endogenous nitric oxide**. J. Am. Vet. Med. Assoc. [s.l.], v. 209, no 7, p. 1297–1302, 1996.
4. ADAMS, R. P. **Identificação de óleo essencial componentes por cromatografia gasosa / massa espectrometria**. 4ª ed. Carol Stream, IL: Allured Publ Corp; 2007.
5. AGRA, M. F.; DE FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. **Synopse of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast Brazil**. Braz J. Pharmacognosy, 17:114-140, 2007.
6. AGRA, M. F; BARACHO, G. S.; BASILIO, I. J. D.; NURIT, K.; COELHO, V. P.; BARBOSA, D. A. **Sinopse da Flora Medicinal do Cariri Paraibano**. Oecol. Bras., 11: 323-330, 2007.
7. AHN, G. S.; JANG, H. U.; JUNG, G. Y.; KIM, J. H.; LEE, H. G.; LEE, I. S.; OH, S. R.; PARK, S.H. **Componente de óleo essencial com atividade inibidora da produção de leucotrieno**. KR 2001086473, 12 de setembro de 2001
8. ALBERS, A. C. Thymol in volatile oil of *Pectis texana* cory. Pharm Arch. 1942; 13:29-31.
9. ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; DE SOUZA E. B.; MESQUITA, E. F.; NUNES, E. P.; CUNHA, A. N.; SILVEIRA, E. R. **Volatile constituents of the aerial parts of *Pectis apodocephala* and *P. oligocephala***, J Essent Oil Res.2003;15:372-373.
10. ALENCAR, M. M. A.; ROCHA, M. F. G.; PINHEIRO, D. C. S. N. **Inflamação E Sua Modulação Por Antiinflamatórios Não Esteróides: Riscos Ebenefícios**. Ciência Animal, V. 15, N. 1, P. 33-41, 2005.

11. ALMEIDA, T.F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. **Afferent pain pathways: a neuroanatomical review.** Brain Research, v.1000, p.40-56, 2004.
12. AZADBAKHT, M. et al. **Anti-parasitic Activity of Some Medicinal Plants Essential Oils on *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica*, in vitro.** Research Journal Of Pharmacognosy, Sari, Iran, p.41-47, jan. 2020.
13. BAKKALI, F; AVERBECK, S; AVERBECK, D; IDAOMAR, M. **Biological effects of essential oils-a review.** Food and Chemical Toxicology, Oxford, v.46, n.2, p.446-475, 2008.
14. BANDONI, A. L; CZEPAK, M. P. **Os recursos vegetais aromáticos no Brasil: seu aproveitamento industrial para a produção de aromas e sabores.** Vitória: edufes, 2008.
15. BAPTISTA, L. M. A., RIVAS, M. E. R., TENEMPAGUAY, R. C., CHÁVEZ, J. D. G., CÓRDOVA, C. A. V., ZARAGOCIN, S. V. M., SOTOMAYOR, X. C. **Antimicrobial activity of the essential oil of Piper amalago L. (Piperaceae) collected in coastal Ecuador.** Archives, p. 15-27, 2019.
16. BARATA-ANTUNES, S.; CRISTÓVÃO, A. C.; PIRES, J.; ROCHA, S. M.; BERNADINO, L. **Dual role of histamine on microglia-induced neurodegeneration.** Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, v. 1863, n. 3, p. 764-769, 2017
17. BARNES P. J. **Mechanisms And Resistance In Glucocorticoid Control Of Inflammation.** J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 120(2-3):76-85.
18. BARNES, E. C.; KUMAR, R.; DAVIS, R. A. **The use of isolated natural products as scaffolds for the generation of chemically diverse screening libraries for drug discovery.** Natural Product Reports, v. 33, p. 372, 2016.
19. BARNES, P. J.; DRAZEN, J. M. **Em Asthma and copd,** BARNES, P.J. RENNARD, S. I; DRAZEN, J. M.; THOMSON, N. C. (eds), Elsevier: Amsterdan, 2009, cap 33.
20. BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. DA S. **Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos.** Quimica Nova, v. 32, p. 679-688, 2009.
21. BARROT, M. **Tests and models of nociception and pain in rodents.** Neuroscience, v. 211, p. 39–50, 2012.

22. BAUTISTA, H. P. ***Pectis L. (Compositae–Tageteae), espécies ocorrentes no Brasil.*** Arquivos do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 28: p. 5 -107, 1987.
23. BEKER, K. C.; NICKLIN, S.; MILLER, K. **The Role Of Carrageenan In Complect Activation.** Food and Chemical Toxicology, V. 24, N. 9, P. 891-895, 1986.
24. BERNARDI, E.; DONINI, L.P.; MINOTTO, E.; NASCIMENTO, J. S. D. **Cultivo e características nutricionais de Pleurotus em substrato pasteurizado.** Bragantia, v. 68, n. 4, p. 901-907, 2009.
25. BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. **Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas.** Química Nova, v. 32, no 3, p. 588–594, 2009.
26. BOUVIER, F.; RAHIER, A.; CÂMARA, B. **Biogenesis, molecular regulation and function of plant isoprenoids.** Prog. Lipid Res. 2005, 44, 357.
27. BRABCOVÁ, E.; KOLESÁR, L.; THORBURN, E.; STRIZ, I. **Chemokines induced in human respiratory epithelial cells by IL-1 family of cytokines.** Folia Biologia. (Praha) 60, 180–186, 2014.
28. BRADLEY, C. E.; HAAGEN-SMIT, A. J. **The essential oil of *Pectis papposa*.** Econ Bot. 1943; 3:407-412.
29. BRASIL, **Ministério do Meio Ambiente.** Quarto Relatório Nacional para a Convenção Sobre Diversidade Biológica: Brasil. 2011; MMA, 248p, Brasília.
30. BRASIL, **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 03 de maio de 2006a.
31. BRASIL. **Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde.** Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Brasília: MS; 2012.
32. BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.** Departamento de Assistência Farmacêutica. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006c.
33. BRASIL. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 de junho de 2006b.



34. BRUNTON, L. L. Goodman & Gilman: **Las bases farmacológicas de la terapêutica**. 12 edição McGraw Hill Mexico, 2012.
35. BURT, S. “**Essential Oils: Their Antibacterial Properties And Potential Applications In Foods: A Review**”. International Journal Of Food Microbiology, V. 94, P. 223-253, 2004.
36. CAILLIET, R. **Dor - Mecanismos e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 1999.
37. CALDER, P. C. **Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance**. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids, 1851(4), 469–484.
38. CALIXTO, J. B.; BEIRITH, A.; FERREIRA, J.; SANTOS, A. R. S.; FILHO, V. C.; YUNES, R. A. **Naturally occurring antinociceptive substances from plants**. phytother. res. v. 14, p. 401–418, 2000.
39. CAMPO, V. L.; KAWANO, D. F.; DA SILVA, J. R. D. B.; CARVALHO, I. **Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis-a review**. Carbohydr. Polym. v.77: 167-180, 2009.
40. CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. **Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings**. Revista Brasileira de Farmacognosia, 23, 379, 2013.
41. CARR, D.B.; GOUDAS, L.C. **Acute pain**. The Lancet, v.353, p.2051-2058, 1999.
42. CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. **Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos**. Revista Brasileira de Anestesiologia. 48: p.137-58, 1998.
43. CASANOVA, L. M.; COSTA, L. L. **Interações Sinérgicas em Produtos Naturais: Potencial Terapêutico e Desafios**. Revista Virtual de Química., 2017, 9 (2), 575-595.
44. CHEN, D.; PAN, D.; TANG, S.; TAN, Z.; ZHANG, Y.; FU, Y.; LÜ, G.; HUANG, Q. **Administration of chlorogenic acid alleviates spinal cord injury via TR4/NF- $\kappa$ B and p38 signaling pathway anti-inflammatory activity**. Molecular medicine reports, 17(1), pp.1340-1346, 2018.
45. CHIZH, B.A. **Novel approaches to targeting glutamate receptors for the treatment of chronic pain: Review article**. Amino Acids, v. 23, p. 169–176, 2002.

46. CICALA, C., MORELLO, S.; ALFIERI, A.; VELLESCO, V.; MARZOCCO, S. G. **Haemostatic imbalance following carrageenan-induced rat paw o edema.** European journal of pharmacology. v.577, p.156-161, 2007.
47. CID, M. L. **Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO).** Revista de la Sociedad Española del Dolor. v. 8, p. 521-526, 2008.
48. CLAUDIANO, G. DA S. **Eicosanóides no aumento de permeabilidade vascular e componente celular da inflamação aguda em *Piaractus mesopotamicus*.** Jaboticabal – São Paulo, Brasil: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2011.
49. CRAVEIRO, A. A.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M. I. L. **Essential oils from Brazilian Compositae.** American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy. 1986; 49:361-363.
50. CRUVINEL, W. M.; JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; DE SOUZA, A. W. S.; DA SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C . **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2010;50(4):434-61. ISSN: 0482-5004.
51. D’MELLO, R.; DICKENSON, A. H. **Spinal cord mechanisms of pain.** British Journal of Anaesthesia, v. 101, n. 1, p. 8–16, 2008.
52. DA CÂMARA, F. A.; MELO, H. H. M. A.; DE MOURA, J. T. S.; DOS SANTOS, M. C.; RAMOS, T. M.; & SANTOS, A. C. A. **Correlação do uso de glicocorticoides com manifestações adversas neuropsíquicas e metabólicas.** Braz. J. Health Review, v. 4, n. 1, p. 1811-1828, 2021.
53. DA COSTA, C. H.; RUFINO, R.; E SILVA, J. R. L. **Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da dpoc.** Revista da Associação Médica Brasileira, 55, 347, 2009.
54. DA MATTA, C. B. et al. **Antinociceptive and anti-inflammatory activity from algae of the genus *Caulerpa*.** Marine Drugs. v. 9, p. 307-318, 2011.
55. DA SILVA JÚNIOR, A. Q.; DA SILVA, D. S.; FIGUEIREDO, P. L. B.; SARRAZIN, S. L. F.; BOUILLET, L. E. M.; DE OLIVEIRA, R. B.; MAIA, J. G. S.; MOURÃO, R. H. V. **Seasonal and circadian evaluation of a citral-chemotype from *Lippia***

- alba essential oil displaying antibacterial activity.** *Biochem Syst Ecol.* v. 85: p. 35-42, 2019.
56. DA SILVA, M. H. L.; ANDRADE, E. H. A.; MAIA, J. G. S. **O óleo essencial de *Pectis elongata* Kunth ocorrendo no norte do Brasil.** *Flavor Fragr. J.* v.20: p. 462-464, 2005.
57. DA SILVEIRA E SÁ, R. C.; ANDRADE, L. N.; DE SOUSA, D. P. **Uma revisão da atividade antiinflamatória dos monoterpenos.** *Moléculas.* v. 18, p.1227-1254, 2013.
58. DE BOSSCHER, K.; HAEGEMAN, G.; ELEWAUT, D. **Targeting Inflammation Using Selective Glucocorticoid Receptor.** *Current Opinion In Pharmacology,* Oxford, V.10, N. 4, P. 497-504, 2010<sup>a</sup>.
59. DE GODOY, Arthus Franco et al. **BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DE COXIBES.** *Rev. InterSaúde,* [S.l.], v. 1, n. 2, p. 118-128, apr. 2020. ISSN 2674 869X. Disponível em: <[http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista\\_intersaude/article/view/142](http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista_intersaude/article/view/142)>. Acesso em: 19 dec. 2021.
60. DE JESUS, J.G.; LOBO, V. S; DA ROSA, M. F.; EISING, R. **Elaboration of topical pharmaceutical fórmulas using essential oil extracted from lemongrass.** *Braz. J. Dev. Curitiba,* v.7, p. 21800-21815 2021.
61. DE SIMONI, C.; BENEVIDES, I.; BARROS, N. F. **As práticas Integrativas e Complementares no SUS: realidade e desafios após dois anos de publicação da PNPIC.** *Revista Brasileira em Saúde da Família,* p. 70- 76, 2008.
62. DELLALIBERA-JOVILIANO, Renata; DA FONSECA, Pedro Osaki. **O SISTEMA DAS CININAS E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA.** *Revista Inter Saúde,* v. 1, n. 3, p. 112-128, nov. 2020. ISSN 2674-869X. Disponível em:<[http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista\\_intersaude/article/view/161](http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista_intersaude/article/view/161)>. Acesso em: 13 dez. 2021.
63. DEWICK, P. M. **The biosynthesis of C5–C25 terpenoid compounds.** *Nat. Prod. Rep.* 2002, 19, 181.
64. DEWNJEE, S.; DUA, T. K. SAHU R. **Potential of anti-inflamatory effect of *Leea macrophylla* Roxb. Leaves: A wild edible plant.** *Food Chem Toxicol.* 59; 514-520. Published online 5 Jan 2013.

65. DI ROSA, M. **Biological properties of carrageenan**. J Pharm Pharmacy. v.24, p. 89-102, 1972.
66. DIAS, V. C. B. **Fator de crescimento de queratinócito (KGF) na expressão gênica da cicatrização em queratinócitos de pacientes com queimadura**. [S. l.: s. n.]. 2015.
67. DO NASCIMENTO, D. B.; DO NASCIMENTO, E. G. C. **Vivendo Com A Dor Crônica: Um Artigo De Revisão**. SAJES – Revista da Saúde da AJES, Juína/MT, v. 6, p. 91 -102, 2020.
68. DONATO, R.; SACCO, C.; PINI, G.; BILIA, A. R. **Antifungal activity of different essential oils against Malassezia pathogenic species**. Journal of Ethnopharmacology, v. 249, p. 112376, 2020.
69. DOUGLAS, C. R. **Tratado de fisiologia aplicado às ciências médicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
70. DRIESSEN, B. **Pain: from sign to disease**. Clin Tech Equine Pract, v. 6, n. 2, p. 120–125, 2007.
71. DUDAI, N.; WEINSTEIN, Y., KRUP, M.; RABINSKI, T.; OFIR, R., **"Citral é um novo indutor de caspase-3 em linhas de células tumorais"**, Planta Médica, vol. 71, pp. 484-488, 2005.
72. DUSCHATZKY, C. B.; POSSETTO, M. L.; TALARICO, L. B.; GARCIA, C. C.; MICHIS, F.; ALMEIDA, F. N. V., DE LAMPASONA, M. P.; SCHUFF, C.; DAMONTE, E. B. **Evaluation of chemical and antiviral properties of essential oils from South American plants**. Antivir Chem Chemother. 2005; 16:247251.
73. DUTRA, M. M. G. B. **Atividade antinociceptiva do nicorandil e seus possíveis mecanismos de ação**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
74. DVASH, E.; HAR-TAL, M.; BARAK, S.; MEIR, O.; RUBINSTEIN, M. **Leukotriene C4 is the major trigger of stress-induced oxidative DNA damage**. Nat Commun 6:10112, 2015.
75. EDRIS, A. E. **Pharmaceutical and therapic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review**. Phytotherapy Reserch, v.21, p.308-323, 2007.

76. ELY, M. R.; ROMERO, S. A.; SIECK, D. C.; MANGUM, J. E.; LUTTRELL, M. J.; HALLIWILL, J. R. **A single dose of histamine-receptor antagonists prior to downhill running alters markers of muscle damage and delayed onset muscle soreness.** J. Appl. Physiol, 2016.
77. EMBRAPA. **Descrição do sistema e de métodos de extração de óleos essenciais e determinação de unidade de biomassa em laboratório.** Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. Comunicado Técnico. ISSN 1517-2244. Nov, 2004. Belém, PA
78. ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS JR., C. **Aspectos Fisiopatológicos da Inflamação e o Planejamento de Fármacos: uma Visão Geral Atualizada.** Revista Virtual de Química, v.13, p. 167-191, 2021.
79. FABRICANT, D. S.; FARNSWORTH, N. R. **The value of plants used in traditional medicine for drug discovery.** Environmental Health Perspectives 2001, 109, 69.
80. FARSAM, H.; AMANLOU, M.; DEHPOUR, A. R.; JAHANIANI, F. **Anti-inflammatory and analgesic activity of *Biebersteinia multifida* DC.** root extract. J Ethnopharmacol 71: 443-447. 2000.
81. FERRAZ, E. G.; DA SILVEIRA, B. B. B.; SARMENTO, DOS SANTOS, J. N. **Receptores Toll-Like: Ativação E Regulação Da Resposta Imune.** RGO, Rev. Gaúch. Odontol. (Online) vol.59 no.3 Porto Alegre Jul./Set. 2011.
82. FERREIRA, S.H. **A New Method For Measuring Variations Of Rat Paw Volume.** Journal Of Pharmacy And Pharmacology, V. 31, N. 1, P. 648, 1979.
83. FIGUEIREDO, AC et al. **Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils.** Flavour and Fragrance Journal, v.23, n.4, p. 213-26, 2008.
84. FIGUEIREDO, L. M. F.; ALVES, T. C. A. **Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda: revisão sistemática.** Revista de Neurociência, v. 23, p. 463-67, 2015.
85. FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. **The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2.** N Engl J Méd, 2001; 345:433-442
86. FLETCHER, D. **Farmacologia de los opioides.** EMC-Anestesia Reanimación, v. 37, p. 1-24, 2011.

87. FREITAS, P. R.; DA SILVA-MENDES, J. W.; DE OLIVEIRA-DIAS, K. J.; DE CARVALHO-FILHO, M. A. N.; DE ARAÚJO, A. C. J.; RIBEIRO-FILHO, J. **Therapeutic Approaches In Inflammatory Diseases: A Review**. Interfaces. v. 7, 2019.
88. FREITAS, P. R.; MENDES, J. W. S.; DIAS, K. J. O.; DE CARVALHO FILHO, M. A. N.; DE ARAÚJO, A. C. J.; RIBEIRO-FILHO, J. **Abordagens Terapêuticas Nas Doenças Inflamatórias: Uma Revisão**. Interfaces. V. 7, N.2 (2019).Doi: 10.16891/2317-434x.v7.e2.a2019.pp318-324.
89. GALINDO, LA, PULTRINI, AM, COSTA, M. **Biological effects of Ocimum gratissimum L. are due to synergic action among multiple compounds present in essential oil**. Journal of Natural Medicines, v.64, n.4, p. 436-41, 2010.
90. GARLAND, E. L. **Pain Processing in the Human Nervous System: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways**. Prim Care Clin Office Pract, v. 39, p. 561– 571, 2012.
91. GBENOU, J. D.; AHOUNOU, J. F.; AKAKPO, H. B.; LALEYE, A., YAYI, E.; GBAGUIDI, F.; BABA-MOUSSA, L.; DARBOUX, R.; DANSOU, P.; MOUDACHIROU, M.; KOTCHONI, S. O. **Composição fitoquímica dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* e *Eucalyptus citriodora* e suas propriedades antiinflamatórias e analgésicas em ratos Wistar**. Mol Biol Rep. v. 40,1127-34. 2013.
92. GHANIMA, Mahmoud M. A. et al. **Effect of Housing System and Rosemary and Cinnamon Essential Oils on Layers Performance, Egg Quality, Haematological Traits, Blood Chemistry, Immunity, and Antioxidant**. Animals, [s.l.], v. 10, n. 2, p.1-16, 4 fev. 2020.
93. GHOLIPOUR, S.; SEWELL, R.D.; LORIGOOINI, Z.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. **Medicinal plants and atherosclerosis: A review on molecular aspects**. Current pharmaceutical design, 24(26), pp.3123-3131, 2018.
94. GIORNO, T. B. S.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C.; FERNANDES, P. D. **Antinociceptive effect and mechanism of action of isatin, N-methyl isatin and oxopropyl isatin in mice**. Life Sciences. v. 15, n. 151, p. 189-198, 2016.
95. GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. **Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários**. Química Nova, v. 30, p. 374-381, 2007.

96. GOLAN, D.E.; TASHJIAN, J.R.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
97. GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas Da Terapêutica.** 13. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
98. GRENAND, P.; MORETTI, C.; JACQUEMIN, H. **Pharmacopées Traditionnelles en Guyane -Créoles, Palikur, Wayãpi.** Paris: Editions de l'ORSTOM; 1987.
99. GROSSER, T.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. **Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; pharmacotherapy of gout.** In: Brunton L.; Chabner B.; Knollman B. Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 12. ed. cap. 34, 2011.
100. GUPTA, A. K.; GANJEWALA, D. **Um estudo sobre a biossíntese de "citril" em capim-limão (Cymbopogon flexuosus ) cv.** Suarna. Acta Fisiol. **2015**, 37, 240.
101. GUYTON, A. C. & HALL, J. H. **Textbook of Medical Physiology.** Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996.
102. HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T.; HAJISSHENGALLIS, E.; LAMBRIS, J.. **Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis.** J Leukoc Biol, v. 98, n. 4, p. 539-48, Out 2015.
103. HALICI, Z., DENGIZ, GO, ODABASOGLU, F., SULEYMAN, H., CADIRCI, E., & HALICI, M. (2007). **Amiodarona Tem Propriedades Anti-inflamatórias E Antioxidantes: Um Estudo Experimental Em Ratos Com Edema De Pata Induzido Por Carragenina.** Jornal Europeu De Farmacologia, 566(1-3), 215-221. Doi:10.1016/j.ejphar.2007.03.04.
104. HALLIWELL, R. E. W.; & GILBERT, S. **Allergy testing revisited. Advances in Veterinary. Dermatology,** 7, 305-312, 2013.
105. HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E. (1996). Goodman & Gilman. **As bases farmacológica da terapêutica.** (McGraw-HILL, Ed.) (9ª Edição.). Rio de Janeiro, Brasil.
106. HEADLAND, S. E.; NORLING L. V. **The resolution of inflammation: Principles and challenges.** Seminars in immunology, v. 27, n. 3, p. 149-160, 2015.

107. HENRIQUES, A. T.; SIMÕES-P., C. A., APEL, M. A. **Óleos essenciais: importância e perspectivas terapêuticas.** In: **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia.** Yunes, R. A. e Cechinel Filho, V. (Orgs.). Itajaí: UNIVALI Editora. 2007.
108. HERNANDEZ-LEON, A. et al. **Role of  $\beta$ -Caryophyllene in the Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of *Tagetes lucida* Cav. Essential Oil.** *Molecules*, [s.l.], v. 25, n. 3, p.1-15, 5 fev. 2020.
109. HOCHMAN, B.; FERREIRA, L. M.; VILAS BÔAS, F. C.; MARIANO, M. **Experimental model in hamsters (*Mesocricetus auratus*) to study heterologous graft of scars and cutaneous diseases in plastic surgery.** *Acta Cir Bras*. 2004.
110. HSU, S.W; CHANG, T.C; WU, Y.K; LIN, K.T; SHI, L.S. AND LEE, S.Y. **Rhodiola crenulata extract counteracts the effect of hypobaric hypoxia in rat heart via redirection of the nitric oxide and arginase 1 pathway.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 17:29, 2017. doi 10.1186/s12906-016-1524-z.
111. HUANG, A. C.; OSBOURN, A. **Plant terpenes that mediate below-ground interactions: prospects for bioengineering terpenoids for plant protection.** *Pest management science*, v. 75, n. 9, p. 2368-2377, 2019.
112. HUANG, M.-H. et al. **Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Cardiospermum halicacabum* and its reference compounds *ex vivo* and *in vivo*.** *J. ethnopharmacol.* [s.l.], v. 133, no 2, p. 743–750, 2011. ISSN: 0378-8741.
113. HUANG, M.-H. et al. **Antioxidant And Anti-inflammatory Properties Of *Cardiospermum Halicacabum* And Its Reference Compounds Ex Vivo And In Vivo.** *J. Ethnopharmacol.* [s.l.], V. 133, No 2, P. 743–750, 2011. ISSN: 0378-8741.
114. HUME, D. A.; FAIRLIE, D. P. **Therapeutic Targets In Inflammatory Disease.** *Curr Med Chem*. 2005;12 (25):2925-9.
115. HUNSKAAR S, HOLE K. **The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain.** *Pain*. v.30, p.103-114, 1987.
116. HUSSEIN, S. Z. et al. **Gelam honey inhibits the production of proinflammatory mediators NO, PGE2, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in carrageenan-**



- induced acute paw edema in rats.** *Evid Based Complementary Altern Med*, [s.l.], v. 2012, 2012. ISSN: 1741-427X.
117. ISMAIL, N. I.; 1, MING-TATT, L.; LAJIS, N.; AKHTAR, M. N.; AKIRA, A.; PERIMAL, E. K.; ISRAF, D. A.; SULAIMAN, M. R. **Antinociceptive Effect of 3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(5-methylfuran-2-yl) prop-2-en-1-one in Mice Models of Induced Nociception.** *Molecules*, v. 21, p. 1077, 2016.
  118. JEONG, D. et al. **In vitro and in vivo anti-inflammatory effect of *Rhodomyrtus tomentosa* methanol extract.** *J Ethnopharmacol*, v. 146, p. 205-13, 2013.
  119. JUDD, W. S. et al. **Sistemática vegetal, um enfoque filogenético: Asterales.** Porto Alegre: Artmed, 2009.
  120. JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. **Molecular mechanisms of nociception.** *Nature*, v. 413, n. 6852, p. 203–210, 13 set. 2001.
  121. KATZUNG, B. G. et al. **Farmacologia Básica e Clínica.** 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1228 p.
  122. KEIL, D. J. **Biogeography of *Pectis* (Asteraceae) in the West Indies.** *Am. J. Bot.* 1983; v.70, p. 119 -122, 2005.
  123. KELESIDIS, T.; PAPAKONSTANTINOY, V.; DETOPOULOU, P.; FRAGOPOULOU, E.; CHINI, M.; LAZANAS, M. C.; ANTONOPOULOU, S. **The role of platelet-activating factor in chronic inflammation, immune activation, and comorbidities associated with HIV infection.** *AIDS Reviews* 2015, 17, 191.
  124. KHOYRATTY, T.E.; UDALOVA, I.A. **Diverse mechanisms of IRF5 action in inflammatory responses.** *The international journal of biochemistry; cell biology*, 99, pp.38-42, 2018.
  125. KIM, E. Y.; MOUDGIL, K. D. **Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines.** *Cytokine*, Apr 2017.
  126. KO, E.Y.; NILE, S.H.; JUNG, Y.S.; KEUM, Y.S. **Antioxidant and antiplatelet potential of different methanol fractions and flavonols extracted from onion (*Allium cepa* L.).** *3 Biotech*, 8(3), p.155, 2018.
  127. KOELZER, J. et al. **Evaluation of the anti-inflammatory efficacy of *Lotus corniculatus*.** *Food chemistry*, [s.l.], v. 117, no 3, p. 444–450, 2009. ISSN: 0308-8146.

128. KUMAR, Vinay et al.; Robbins & Cotran **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.
129. KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. **Antiinflamatórios não esteróides inibidores da cicloxigenase- 2 (COX-2). Aspectos atuais**. Revista Brasileira de Anestesiologia. p. 498-512, 2002.
130. LEVITAN, I. B. **Modulation of ION Channels by Protein Phosphorylation and Dephosphorylation**. Annual Review of Physiology, v. 56, n. 1, p. 193–212, out. 1994.
131. LI, Y.; Kong, D.; FU, Y.; SUSSMAN, M. R.; WU, H. **The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants**. Plant Physiology and Biochemistry, doi: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>, 2020.
132. LIAO, PEI-CHUN; YANG, TSUNG-SHI; CHOU, J.; CHEN, JIE; LEE, SHU CHING; SHU CHING; KUO, YUEH-HSIUNG; HO, CHEN-LUNG, CHAO, L. KUO-PING. **Anti-inflammatory activity of neral and geranial isolated from fruits of *Litsea cubeba* Lour.** Elsevier. J. of Functional Foods. Vol. 19, Part A, pág: 248-258. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175646461500451X?vi%3Dihub>> acesso em 11.05.2021.
133. LIM, J. J.; GRINSTEIN, S.; ROTH, Z. **Diversity and Versatility of Phagocytosis: Roles in Innate Immunity, Tissue Remodeling, and Homeostasis**. Front Cell Infect Microbiol, v. 7, p. 191, 2017.
134. LIMA, V. et al. **Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da periodontite – Papel de modulares farmacológicos**. Rev Periodontia, v. 18, n. 3, p. 7-19, 2008.
135. LIMA-MARTINS, M. V.; SANCHEZ, G. A.; KRETTLI, A. U.; BRENER, Z. **Antibody-dependent cell cytotoxicity against *Trypanosoma cruzi* is only mediated by protective antibodies**. Parasite Immunol. 1985;7(4):367-76.
136. LIPORACCI, H. S. N. **Plantas Medicinais e Alimentícias na Mata Atlântica e Caatinga: Uma Revisão Bibliográfica de Cunho Etnobotânico**. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Algas e

Plantas, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Biologia Vegetal. Florianópolis- SC. 2014.

137. LIU, Peng et al. **Curdione ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing TGF- $\beta$ -induced fibroblast to myofibroblast differentiation.** *Respiratory Research*, [s.l.], v. 21, n. 1, p.1-10, 19 fev. 2020.
138. LOCATI, M.; MANTOVANI, A.; SICA, A. **Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity.** *Adv Immunol*, v. 120, p. 163-84, 2013.
139. LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. (org.) 2002. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** Instituto Plantarum, Nova Odessa, 544 p.
140. LUÍS, A.; DUARTE, A.; GOMINHO, J.; DOMINGUES, F.; DUARTE, A. P. **Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of Eucalyptus globulus and Eucalyptus radiata essential oils.** *Industrial Crops and Products*, v. 79, p. 274-282, 2016.
141. MA, X. H.; ZHENG, C. J.; HAN, L. Y.; XIE, B.; JIA, J.; CAO, Z. W.; LI, Y. X.; CHEN, Y. Z. **Synergistic therapeutic actions of herbal ingredients and their mechanisms from molecular interaction and network perspectives.** *Drug Discovery Today* 2009, 14, 579.
142. MAIA, J. G. S.; ANDRADE, E. H. A. **Database of the Amazon aromatic plants and their essential oils.** *Quím. Nova*, v. 32, p. 595-622, 2008. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/qn/v32n3/a06v32n3.pdf> >. Acesso em: 05. maio. 2021.
143. MANDEL, J.R. et al. **A fully resolved backbone phylogeny reveals numerous dispersals and explosive diversifications throughout the history of Asteraceae.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 116, n. 28, p. 14083-14088, julho, 2019.
144. MARMITT, D.J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I.; SILVA, A. C. **Medicinal Plants RENISUS With Potential Anti-inflammatory: Systematic Review In Three Scientific Databases.** *Rev. Fitos*, Rio de Janeiro, v. 9, p. 73-159, 2015.
145. MARQUES, A. M.; KAPLAN, M. A. C. **Isolamento preparativo e caracterização de isômeros de monoterpene presentes no óleo essencial rico em citral de *Pectis brevipedunculata*.** *J. Essent. Oil Res.* v.25, p. 210–215, 2013.

146. MARQUES, A. M.; LIMA, C. H. P.; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, C. S.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. **Traditional use, chemical composition and antimicrobial activity of *Pectis brevipedunculata* essential oil: A correlated lemongrass species in Brazil.** Emir J Food Agric. 2013; 25:798-808.
147. MARQUES, A. M.; TRINDADE, A. P. F.; GARCIA, A. T. C.; FILHO, H. C. A.; ESTEVES, R. L.; KAPLAN, M. A. C. **Anais da 58ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, Florianópolis, Brasil, 2006.
148. MARTINS, L. M. **Inibição do glicogênio sintase cinase 3 como nova abordagem no controle da dor aguda e crônica: Análise dos mecanismos de ação.** Tese (Doutorado em Neurociências) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2013.
149. MASSING, L. T.; SARRAZIN, S. L. F.; TREMEA, A.; BARROSO, A. S.; CARVALHO-NETO, J. P.; SUEMITSU, C.; MAIA, J. G.; MOURÃO, R. H. V. **Composição química e atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Pectis elongata* Kunth (Asteraceae).** Disponível em:<[http://www.eventus.com.br/plantasmedicinais2018/anais\\_xxv\\_simposio\\_plantas\\_medicinais\\_2018.pdf](http://www.eventus.com.br/plantasmedicinais2018/anais_xxv_simposio_plantas_medicinais_2018.pdf)> acesso em: 09.05.2021
150. MASSING, L. T.; SUEMITSU, C.; SARRAZIN, S. L. F.; TREMEA, A.; MAIA, J. G. S.; MOURÃO, R. H. V. **Oils Variability of *Pectis elongata* in the Amazon and an Overview of the Neotropical Species.** Eur. J. Medici. Plants. v.32: p. 37-45, 2021.
151. MATULYTE, I. et al. **The Essential Oil and Hydrolats from *Myristica fragrans* Seeds with Magnesium Aluminometasilicate as Excipient: antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory activity: Antioxidant, Antibacterial, and Anti-inflammatory Activity.** Foods, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 37, 2 jan. 2020.
152. MEDZHITOV, R. **Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame.** Cell, v. 140, n. 6, p. 771–776, 2010.
153. MEDZHITOV, R. **Origin and Physiological Roles of Inflammation.** Nature, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008.
154. MESSLINGER, K. **[What is a nociceptor?].** Der Anaesthesist, v. 46, n. 2, p. 142–53, fev. 1997.

155. MILLAN, M.J. **The induction of pain: an integrative review.** Progress in Neurobiology, v.57, p.1-164, 1999.
156. MLA. **National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 638011, Citral"** *PubChem*, disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citral>>. Acesso em: 9 May, 2021.
157. MONDELLO, L. **Sabores e fragrâncias de Compostos naturais e sintéticos, massa Banco de dados espectral (FFNSC 2).** Nova York: John Wiley and Sons Inc; 2011.
158. MONTANHER, A. B. P. **Estudo do mecanismo de ação dos extratos de *Passiflora edulis* variação *Flavicapa degener* em modelos de inflamação aguda, em camundongos.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.
159. MORRIS, C. J. **Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse.** Methods Mol. Biol. v.225, p.115-121, 2003.
160. MUIR, W. W. **Anaesthesia and pain management in horses.** Equine Veterinary Education, v. 10, n. 6, p. 335–340, dez. 1998.
161. MUKARRAM, M.; CHOUDHARY, S.; KHAN, M.A.; POLTRONIERI, P.; KHAN, M.M.A.; ALI, J.; KURJAK, D.; SHAHID, M. **Lemongrass Essential Oil Components with Antimicrobial and Anticancer Activities.** *Preprints* 2021, 2021060500 (doi: 10.20944/preprints 202106.0500. v1)
162. NAIR, S.S.D. et al. **Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action.** J. Nutri. v. 127, n. 3, p. 383-393, 1997.
163. NAKAMURA, M.; SHIMIZU, T. **Leukotriene receptors.** Chem. Rev. 111, 6231-6/298, 2011.
164. NASCIMENTO, M.S.L. et al. **Interleukin 17A acts synergistically with interferon  $\gamma$  to promote protection against *Leishmania infantum* infection.** The Journal of infectious diseases, v. 211, n. 6, p. 1015-1026, 15 mar. 2015.
165. NEVES, Joana Raquel dos Santos. **Análise toxicológica de opioides em contexto forense.** Universidade Fernando Pessoa Faculdade Ciências da Saúde Porto, 2016.

166. NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. **Natural products as sources of new drugs over the last 25 years.** J. Nat. Prod. v. 70, p. 461-77, 2007.
167. NGUYEN, T. H.; NACHTERGAEL, A.; NGUYEN, T. M.; CORNET, V.; DUEZ, P.; MULLER, M.; HUONG, D. T. L.; KESTEMONT, P. **Anti-inflammatory properties of the ethanol extract from Clerodendrum cyrtophyllum Turcz based on in vitro and in vivo studies.** Journal of Ethnopharmacology, v. 254, p. 112739, 2020.
168. NIEDERBACHER, B.; WINKLER, J. B.; SCHNITZLER, J. P. **Volatile organic compounds as non-invasive markers for plant phenotyping.** J Exp Bot. 2015; 66:5403-16.
169. NIEMEYER, K.; BELL, I. R.; KOITHAN, M. **Traditional knowledge of western herbal medicine and complex systems science.** Journal of Herbal Medicine 2013, 3, 112.
170. NISHIJIMA, C. M.; GANEV, E. G.; MAZZARDO-MARTINS, L.; MARTINS, D. F.; ROCHA, L. R. M.; SANTOS, A. R. S.; HIRUMA-LIMA, C. A. **Citral: A monoterpene with prophylactic and therapeutic anti-nociceptive effects in experimental models of acute and chronic pain, European Journal of Pharmacology, Volume 736, 2014, Pages 16-25, ISSN 0014-2999, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.04.029>.**
171. NIST- Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia. **Massa espectral biblioteca (NIST / EPA / NIH, v.2.0d).** Gaithersburg: o Centro de dados de espectrometria de massa NIST; 2011.
172. NONATO, F. R.; SANTANA, D.G.; MELO, F. M.; SANTOS, G. G. L.; BRUSTOLIM, D.; CAMARGO, E. A.; SOUSA, D. P; SOARES, M. B. P.; VILLARREAL, C. F. **Anti-inflammatory properties of rose oxide.** Int. j. immunopharmacol , v. 14, p. 779–784, 2012.
173. NUNES, I.; SANTOS, C.; FORTUNATO, M. S. **Bases moleculares da tolerância aos opióides.** Revista Portuguesa de Psicossicologia. v. 7, n. 1-2, p. 163-178, 2005.
174. OKUSE, K. **Pain signalling pathways: From cytokines to ion channels.** The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, v. 39, p. 490–496, 2007.

175. OLIVEIRA A. J. B.; KOIKE, L.; SHEPHERD, S. K. L.; REIS F. A. M. **Callus culture of *Aspidosperma ramiflorum* Muell. Arg.: growth and alkaloid production.** Acta Sci. v.23, p.609-612. 2002.
176. OLIVEIRA et al. **Citocinas e Dor.** Rev Bras Anestesiologia, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.
177. OLIVEIRA M. C. et al. **O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos.** Cadernos da Medicina-UNIFESO, v. 2, n. 2, 2019.
178. OLIVEIRA, R. B.; GODOY, S. A. P.; COSTA, F. B. **Plantas Tóxicas: conhecimento e Prevenção de Acidentes.** Ribeirão Preto – SP: Editora Holos, 2003. 64p.
179. ORLYVARDENY, P.; SCOTT, D.; SOLOMON, M. D. **Cyclooxygenase-2 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cardiovascular risk.** Cardiology Clinics, v. 26, p. 589-601, 2008.
180. OUSSALAH, M. et al. **Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: *E. coli* O157:H7, *Salmonella Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes*.** Food Control, v.18, p. 414-420, 2007.
181. PAGANI E.; SANTOS, J. F. L.; RODRIGUES, E. **Culture-bound syndromes of a Brazilian Amazon riverine population: Tentative correspondence between traditional and conventional medicine terms and possible ethnopharmacological implications.** J Ethnopharmacol. v.203, p.80-89, 2017.
182. PAN, Z. K.; ZURAW, B. L.; LUNG, C. C.; PROSSNITZ, E. R.; BROWNING, D. D.; YE, R. D. **Bradykinin stimulates NF-kappaB activation and interleukin 1beta gene expression in cultured human fibroblasts.** The Journal of clinical investigation, 98(9), 2042-2049, 1996.
183. PERAZA, G. P. et al. **O uso de modelos animais para avaliar o potencial antinociceptivo dos produtos de origem natural.** Vittalle, Rio Grande, v. 19, p. 35-44, 2007.
184. PEREIRA, S. F.; BARROSO, A.; MOURÃO, R. H. V.; FERNANDES, C. P. **Uma abordagem de baixa energia para a preparação de nanoemulsões com um óleo essencial de alto teor de citral.** Molecules v.26, p. 3666, 2021.

185. PERRETTI, M. et al. **Resolution Pharmacology: Opportunities For Therapeutic Innovation In Inflammation.** Trends In Pharmacological Sciences, V. 36, N. 11, P. 737-755, 2015.
186. PESTANA, C. L. Da S.; FERRÃO, G. V.; PENA; P. T. **Conhecer/fazer de Agentes Comunitários de Saúde, Dentistas, Enfermeiros e Médicos de Unidade Básica de Saúde da Família.** Programa nacional de plantas medicinais e fitoterapia. Unifeso, Teresópolis, 2014.
187. PINO, J. A.; ROSADO, A.; FUENTES V. **Chemical composition of the leaf oil of *Pectis prostata* Cav. From Cuba.** J Essent Oil Res. 1996; 8:579-580.
188. PINTO, E. P. P.; AMOROZO, M. C. M.; FURLAN, A. **Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica-Itacaré, BA, Brasil.** Acta bot. bras. , p. 751-762, 2006.
189. PISERA, D. **Fisiologia da dor. In: Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais.** OTERO, P. ed. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30–74.
190. PORTO, C. C. **Exame clínico: Bases para a prática médica.** 5a ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004.
191. POUNTOS, I.; GEORGOULI, T.; BIRD, H.; GIANNOUDIS, P. V. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects.** Int J Interferon Cytokine Mediator Res 2011;3:19-27.
192. PRUDENT, D.; PERINEAU, F.; BESSIERE, J. M.; MICHEL, G. **Analysis of the essential oil of *Pectis elongata* Kunth from Martinique. Evaluation of its bacteriostatic and fungistatic properties.** J Essent Oil Res.v.7, p. 63-68, 1995
193. QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; GUIMARÃES, A. G.; DE SANTANA, A. T.; ARAÚJO, B. E. S.; MOREIRA, F. V.; BONJARDIM, L. R.; ARAÚJO, A. A. S.; JULLYANA S. SIQUEIRA. ANTONIOLLI, A. R.; BOTELHO, ALMEIDA, M. A.; J. R. G. S.; SANTOS, M. R. V. **Citral reduz a resposta nociceptiva e inflamatória em roedores.** Revista Brasileira de Farmacognosia. v.21, p. 497-502, 2011.
194. RAMANAN, M.; PILLI, V.S.; ARADHYAM, G.K.; DOBLE, M. **Transcriptional regulation of microsomal prostaglandin E synthase 1 by the proto-oncogene, c-myc, in the pathogenesis of inflammation and cancer.** Biochemical and Biophysical Research. Communications. 482.4: 556-562, 2017.



195. RAMANI, T. et al. **Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly**. Int. J. of Toxicol. v. 34, n. 4, p. 355–365, 2015.
196. RANDOLPH, B. C. & PETERS, M. A. **Analgesic effectiveness of ketorolac compared to meperidine in the rat formalin test**. Anesth Prog. 44(1): 11 – 16, 1997.
197. RANG et al. **Farmacologia**. 3ª ed. São Paulo: Elsevier, 2007. 829.
198. RANG, H. P.; DALE, M. M. & RITTER, J. M. **Farmacologia**. Tradução De Patricia Josephine Voeux. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2001.
199. RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
200. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. HENDERSON, G. RANG & DALE **Pharmacologic**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
201. Rede de catálogos polínicos online. disponível em: <<http://chaves.rcpol.org.br/>>. acesso em: 29/6/2020.
202. RIAZ, M. B.; KHAN, ARIF-ULLAH; QAZI, N. G. **Pharmacological and computational evaluation of Sapodilla and its constituents for therapeutic potential in hyperactive gastrointestinal disorders**. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. Islamabad, p.1-13, 2020.
203. RIBEIRO, D. et al. **Proinflammatory Pathways: The Modulation by Flavonoids**. Med Res Rev, v. 35, n. 5, p. 877-936, Set 2015.
204. RIBEIRO, S. M.; BONILLA, O. H.; LUCENA, E. M. P. **Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de Croton spp. da Caatinga**. Iheringia, Série Botânica, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 31-38, 30 maio de 2018. Editora Letra1. <http://dx.doi.org/10.21826/2446-8231201873104>.
205. RIBEIRO-SANTOS, R.; ANDRADE, M.; DE MELO, N. R.; DOS SANTOS, F. R.; NEVES, I. de A.; DE CARVALHO, M. G.; SANCHES-SILVA, A. **Biological activities and major components determination in essential oils intended for a biodegradable food packaging**. Industrial Crops and Products, v. 97, p. 201–210, 2017.
206. RIEDEL, W.; NEECK, G. **Nociception, pain, and antinociception: current concepts**. Zeitschrift fur Rheumatologie, v.60, p.404-415, 2001.

207. ROBERTS II, L. J.; MORROW, J. D. **Analgésico-Antipiréticos, Agentes antiinflamatórios e Fármacos Utilizados no Tratamento da Gota.** In: **Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas Da Terapêutica.** 10ed. Rio De Janeiro: McGraw – Hill, P. 517 – 550, 2003.
208. RODRIGUES E. **Plants and animals utilized as medicines in the Jaú National Park (JNP),** Braz. Amazon. Phytother Res.v.20, p. 378-391, 2006.
209. ROSENBERG H. F.; GALLIN, J. I. **Inflammation.** In: PAUL, W. E. (Ed.). **Fundamental Immunology.** Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
210. RUDOLPH, B. **Seaweed Product: Red Algae Of Economic Significance.** In R.E. Martin, E. P. Carter, L. M. Davis & G. J. Flich (Eds.), **Marine And Freshwater Products Handbook** 515529, 2000.
211. SACRAMENTO, L.A.; DA COSTA, J.L.; DE LIMA, M.H.; SAMPAIO, P.A.; ALMEIDA, R.P.; CUNHA, F.Q.; SILVA, J.S.; CARREGARO, V. **Toll-Like Receptor 2 Is Required for Inflammatory Process Development during Leishmania infantum Infection.** *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 2017.
212. SALVEMINI, D. Et Al. **Nitric Oxide: A Key Mediator In The Early And Late Phase Of Carrageenan-induced Rat Paw Inflammation.** *British J. Pharmacol.* [s.l.], V. 118, No 4, P. 829–838, 1996. ISSN: 1476-5381.
213. SANDOVAL, A. C. et al. **O Uso Indiscriminado Dos Anti- Inflamatórios Não Esteroidais (aines).** *Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente*, v.8, N. 2, 2017.
214. SANTOS, J. A.; ARRUDA, A.; SILVA, M.A; CARDOSO, C.A. L.; VIEIRA, M. C.; KASSUYA, C. A. L; ARENA, A. C. **Anti-inflammatory Effects And Acute Toxicity Of Hydroethanolic Extract Of *Jancaranda Decurrens* Roots In Adult Male Rats.** *Journal Of Ethnopharmacology*, V. 144, P. 802-805, 2012
215. SANTOS, J. A.; ARRUDA, A.; SILVA, M.A; CARDOSO, C.A. L.; VIEIRA, M. C.; KASSUYA, C. A. L; ARENA, A. C. **Anti-inflammatory effects and acute toxicity of hydroethanolic extract of *Jancaranda decurrens* roots in adult male rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 144, p. 802-805, 2012.
216. SCHMIDT, A. P. **Estudo sobre os mecanismos envolvidos na atividade antinociceptiva das purinas: o papel dos derivados da guanina.** Porto Alegre. Tese (doutorado). UFRGS, 2008.

217. SCHULTES, R.E.; RAFFAUF, R.F. **De Plantis Toxicariis e Mundo Novo Tropicale Commentationes XXXVII: miscellaneous notes on medicinal and toxic plants of the Northwest amazon.** Botanical Museum Leaflets, n.30, p. 4, 1990.
218. SERHAN, C. N.; OLIW, E. **Unorthodox Routes To Prostanoid Formation: New Twists In Cyclooxygenase-initiated Pathways.** J. Clin. Investig. , [s.l.], V. 107, No12, P. 1481–1489, 2001. ISSN: 0021-9738.
219. SERHAN, C. N.; SAVILL J. **Resolution Of Inflammation: The Beginning Programs The End.** Nat. Immunol. V. 6, P.1191-7, 2005.
220. SEVINSKY, R.E.; STEWART, D.W.; HARIRFOROOSH, S. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Is there a link between cardiovascular and renal adverse effects?.** Journal of Integrative Nephrology and Andrology, v. 4, n. 1, p. 1, 2017
221. SHUKLA, R.; KUMAR, A.; SINGH, P, DUBEY, N. K. **Efficacy Of *Lippia Alba* (mill.) N. E. Obrown Essential Oil And Its Monoterpene Aldehyde Constituents Against Fungi Isolated From Some Edible Legume Seeds And Aflatoxin B1 Production.** Int J Food Microbiol, V. 31, P.165-170, 2009.
222. SILVA G. R.; NASCIMENTO, L. S.; MELO, J. A.; NASCIMENTO, F. C. **Identificação Dos Constituintes Químicos E Ensaio Biológico Do Óleo Essencial De *Pectis Elongata* Kunth (Asteraceae).** RCT- Revista De Ciência E Tecnológica. V 7, 2021.
223. SILVA MG, OLIVEIRA FS, QUINTANS-JÚNIOR LJ, OLIVEIRA TML, DINIZ MFFM (2005). **Investigação do efeito analgésico central e antiinflamatório de *Conocliniopsis prasiifolia* (DC) R.M. King e H. Robinson em roedores.** Acta Farm. Bonaerense, 24 (4): 533-537.
224. SILVA, C. C. A. **Caracteres de Resiliência e Usos Antrópicos em Espécies Vegetais da Caatinga.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CFCH. Programa de Pós–Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Pernambuco, 2015.

225. SILVA, J. C.; SARAIVA, S. R. G. L.; JÚNIOR, R. G. O.; ALMEIDA, J. R. G. S. **Experimental models for evaluation of antinociceptive activity of natural products: a review.** Revista Brasileira de Farmacologia. 94 (1): 18-23, 2013.
226. SILVA, MAYCON TAVARES EMÍLIO. **Avaliação da ação do citral na inflamação sistêmica induzida por lipopolissacarídeo em camundongos obesos com dieta hiperlipídica.** Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu - Botucatu, 2020.
227. SILVESTRE, W. P.; LIVINALLI, N. F.; BALDASSO, C.; TESSARO, I. C. **Pervaporation in the separation of essential oil components: A review.** Trends in Food Science & Technology, v. 93, p. 42–52, 2019.
228. SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento.** [s.l.]: Artmed Editora, 2016.
229. SIMONE, J. L. Et Al. **Comparative Analysis Of Preemptive analgesic Effect Of Dexamethasone And Diclofenac Following Third Molar Surgery.** Brazilian Oral Research, V. 27, N. 3, P. 266-271, 2013.
230. SINGH, G.; PASSSARI, A. K.; LEO, V. V.; MISHRA, V. K.; SUBBARAYAN, S.; SINGH, B. P.; KUMAR, B.; KUMAR, S.; GUPTA, V. K.; LALHLENMAWIA, H.; NACHIMUTHU, S. K. **Evaluation Of Phenolic Content Variability Along With Antioxidant, Antimicrobial, And Cytotoxic Potential Of Selected Traditional Medicinal Plants From India.** Frontiers Plant Sci. 2016, 7.
231. SINGH, M.; PADHY, G.; VATS, P.; BHARGAVA, K.; SETHY, N.K. **Hypobaric hypoxia induced arginase expression limits nitric oxide availability and signaling in rodent heart.** Biochim Biophys Acta. 1840(6):1817–24, 2014.
232. SINGH, R. K.; GUPTA, S.; DASTIDAR, S.; RAY, A. **Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics.** Pharmacology, 85, 336–349, 2010.
233. SOHRABI, R. et al. **A administração sistêmica repetida do óleo essencial de canela possui atividades ansiolíticas e antidepressivas em camundongos.** Iran J Basic Med Sci. Iran,20, p. 708-714, jun. 2017.

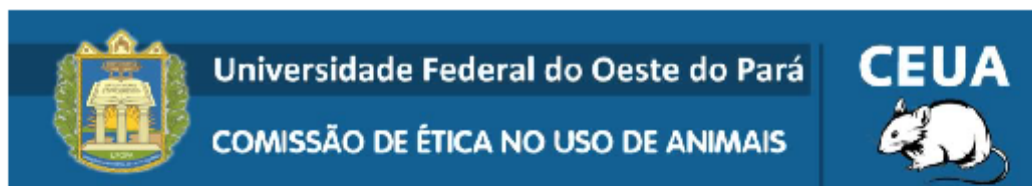
234. SOLÓRZANO-SANTOS, F.; MIRANDA-NO VALES, M. G. **Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents.** *Current Opinion in Biotechnology*, v. 23, p. 136-141, 2012.
235. SOUZA, V.C., LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG III.** Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2012.
236. STABLES, M. J.; GILROY, D. W. **Old And New Generation Lipid Mediators In Acute Inflammation And Resolution.** *Prog Lipid Res* 201.
237. STABLES, M. J.; GILROY, D. W. **Old And New Generation Lipid Mediators In Acute Inflammation And Resolution.** *Prog Lipid Res* 2010.
238. STANFIELD, C. L. **Principles of human physiology.** 5a ed. São Paulo: Pearson, 2013.
239. STEIN, C. **Opioids, Sensory Systems And Chronic Pain.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* , V. 716, P. 179–187, 2013.
240. TABAS, I.; GLASS, C. K. **Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities.** *Science*, v. 339, n. 6116, p. 166-72, Jan 2013
241. TAK, P. P.; FIRESTEIN, G. S. **NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases.** *J Clin Invest*, v. 107, n. 1, p. 7-11, Jan 2001.
242. TASNEEM, S. et al. **Molecular Pharmacology Of Inflammation: Medicinal Plants As Anti-inflammatory Agents.** *Pharmacological. Research*, V. 139, P. 126–140, 2019.
243. TEISSEIRE P. J. **The chemistry of fragrant substances.** New York: VCH Publishers. Nova York: VCH Publishers, Inc; 1994.
244. TEIXEIRA, A. H; BEZERRA, M. M.; CHAVES, H. V; DO VAL, D. R.; PEREIRA FILHO, S. M.; E SILVA, A. A. R. **Popular Knowledge On The Use Of Medicinal Plants In The Municipality Of Sobral, Ceará, Brazil.** *S A N A R E*, Sobral, v.13, p. 23-28, 2014.
245. TEIXEIRA, F. M. **Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos.** Rio de Janeiro, Brasil: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2010.

246. THURMOND, R. L.; VENABLE, J.; SAVALL, B.; LA, D.; SNOOK, S.; DUNFORD, P. J.; EDWARDS, J. P. **Clinical Development of Histamine H4 Receptor Antagonists**. Springer, p. 301-320. 2017.
247. TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages: **modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes**. *The Journal of Clinical Investigation*. **2001**, *108*, 15.
248. TJØLSEN, A., BERGE, O.G., HUNSKAAR, S., ROSLAND, J.H., HOLE, K. **The formalin test: an evaluation of the method**. *Pain* 51, 5–17, 1992.
249. TLIBA, O.; DAMERA, G.; BANERJEE, A.; GU, S.; BAIDOURI, H.; KESLACY, S.; AMRANI, Y. **Cytokines Induce An Early Steroid Resistance In Airway Smooth Muscle Cells: Novel Role Of Interferon Regulatory Factor-1**. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 38(4):463-472, 2008.
250. TRAPP, S. A.; CROTREAU, R. D. **Genomic Organization Of Plant Terpene Synthases And Molecular Evolutionary Implications**. *Genetic*. V.158, P.811-32, 2001.
251. TREHANPATI, N.; VYAS, A. K. **Immune regulation by T regulatory cells in HBV related Inflammation and cancer**. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 85, n. 3. 2017.
252. TROMBETTA, D. et al. **Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.49, n.6, p.2474-2478, jun. 2005.
253. TSELEPIS, A. D.; CHAPMAN, M. J. **Inflammation, Bioactive Lipids And Atherosclerosis: Potential Roles Of A Lipoprotein-associated Phospholipase A2, Platelet Activating Factor- Acetylhydrolase**. *Atherosclerosis Supplements, [s.l.]*, V. 3, No 4, P. 57–68, 2002. ISSN: 1567-5688.
254. VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, H. P. J. A. **Generalization Of The Retention Index System Including Linear Temperature Programmed Gas-liquid Partition Chromatography**. *J Chromatogr A*. V.11, P. 463-471, 1963.
255. VARAS-LORENZO, C.; RIERA-GUARDIA, N.; CALINGAERT, B.; CASTELLSAGUE, J.; SALVO, F.; NICOTRA, F.; STURKENBOOM, M.; PEREZ-

- GUTTHANN, S. **Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22:559-7, 2013.
256. VERDAM, M. C. DOS S.; GUILHON-SIMPLICIO, F.; ANDRADE, K. C. DE; FERNANDES, K. L. M.; MACHADO, T. M.; DA SILVA, F. M. A.; SOUZA, M. P. DE; KOOLEN, H. H. F.; PAULA, C. DA S.; HIROTA, B. C. K.; OLIVEIRA, V. B. DE; MIYAZAKI, C. M. S.; KALEGARI, M.; MIGUEL, M. D.; STUELP-CAMPELO, P. M.; MIGUEL, O. G. **Analgesic, Anti-Inflammatory, And Antioxidant Activities Of Byrsonima Duckeana W. R. Anderson (Malpighiaceae).** *Sci. World J.* 2017,
257. VILLANUEVA, J. R.; ESTEBAN, J. M.; VILLANUEVA, L. R. **Solving the puzzle: What is behind our forefathers' anti-inflammatory remedies?.** *J Intercult Ethnopharmacol*, v. 6, p. 128-143, 2017.
258. Vinegar R, Schreiber W, Hugo R. **Biphasic Development Of Carrageenin Edema In Rats.** *J Pharmacol Exp Ther.* 1969 Mar;166(1):96-103. PMID: 5776026.
259. VITALE; R.F.; RIBEIRO, F. A. Q. **O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-  $\alpha$ ) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 73, n. 1, p. 123-127, 2007.
260. VITTI, A. M. S.; BRITO, J. O. **Óleo essencial de Eucalipto.** *Documentos florestais número 17*, p. 1-26, 2003.
261. WILLIAMSON, E. M. **Synergy and other interactions in phytomedicines.** *Phytomedicine* 2001, 8, 401.
262. WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G.W. **Edema Induzido Por Carragenina Na Pata Traseira Do Rato Como Um Teste Para Drogas Anti-inflamatórias.** In: *Proceedings Of The Society For Experimental Biology And Medicine*, Vol.111, P. 544-547, 1962.
263. WOOLF, C. J.; SALTER, M. W. **Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.** *Science (New York, N.Y.)*, v. 288, n. 5472, p. 1765–9, 9 jun. 2000.
264. WYNN, T. A.; VANNELLA, K. M. **Macrophages In Tissue Repair, Regeneration, And Fibrosis.** *Immunity*, V. 44, N. 3, P. 450-62, Mar 2016.

265. XIE, Q. et al. **The Antitumor Efficacy of  $\beta$ -Elemene by Changing Tumor Inflammatory Environment and Tumor Microenvironment.** Biomed Research International, [s.l.], v. 2020, p.1-13, 21 fev. 2020.
266. XU, Q.; WANG, Y.; GUO, S.; SHEN, Z.; WANG, Y.; YANG, L.. **Anti-inflammatory and analgesic activity of aqueous extract of *Flos populi*.** Journal of Ethnopharmacology. 2014.
267. YU S. Y.; YOO, S. J.; YANG, L., ZAPATA, C.; SRINIVASAN, A.; HAY, B. A.; BAKER, N. E. **Uma Via De Sinais Que Regulam Caspases Efetoras E Iniciadoras No Olho De Drosophila em Desenvolvimento.** Desenvolvimento 129: 3269-3278, 2002.
268. ZAHRAN, H. EI-D. M.; ABOU-TALEB, H. K.; ABDELGALEIL, S. A. M. **Adulticidal, larvicidal and biochemical properties of essential oils against *Culex pipiens L.*** Journal of Asia-Pacific Entomology, v. 20, p. 133–139, 2017.
269. ZEILHOFER HU. PROSTANOIDS, **In: Nociception And Pain.** Biochem Pharmacol. 2007 Jan 15;73(2):165-74. Doi: 10.1016/j.bcp.2006.07.037. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16959219.





## CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo Nº 0320220130, intitulado *Atividade antiedematogênica e antinociceptiva do óleo essencial de Pectis elongata Kunth*, sob a responsabilidade de RICARDO BEZERRA DE OLIVEIRA, está de acordo com os Princípios éticos na Experimentação Animal adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Oeste do Pará - UFOPA.

## CERTIFICATE

We certify that the protocol Nº 0320220130, entitled "*Atividade antiedematogênica e antinociceptiva do óleo essencial de Pectis elongata Kunth*", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA). This project was approved by the institutional Commission for Ethics in the Use of Animals of Universidade Federal do Oeste do Pará.

Santarém-PA, 16/11/2022

Prof. Dra. Adriana Caroprezo Morini  
Presidente

Verificar a autenticidade do certificado em <http://ufopa.edu.br/validar-certificado>