

Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato hexânico das folhas de *Vismia guianensis* Aubl. em camundongos

Antinociceptive and anti-inflammatory activity of hexanic extract leaves of Vismia guianensis Aubl. in mice

Vinicius Ferreira Nobre¹, Débora Maria Marchesine Almeida², Angélica Maria Lucchese³, Marilene Lopes Rocha^{4*}, Addla Thaine Santos Oliveira⁵, Ana Caroline Maia Barboza⁵

¹Especialista em Biologia Celular; ²Licenciado em Ciências Biológicas. UEFS; ³Professora Doutora em Química. Departamento de Ciências Exatas, Laboratório de Produtos Naturais. UEFS; ⁴Professora Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Farmacologia. UEFS; ⁵Licenciado em Ciências Biológicas. UEFS

Resumo

Introdução: Plantas medicinais são bastante utilizadas no contexto da medicina popular na Bahia. Estas plantas são consideradas medicinais por suas propriedades terapêuticas e são amplamente comercializadas em feiras livres, mercados e usos religiosos diversos. Dentre as quais, *Vismia guianensis* pertence à família *Clusiaceae* e se encontra bem distribuída nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Esta planta é conhecida também como lacre ou capianga e utilizada na indústria de corantes e madeira por possuir um látex alaranjado bastante resinoso. **Objetivo:** Avaliar a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato hexânico de *Vismia guianensis*. **Metodologia:** Foi utilizado o extrato hexânico das folhas de *Vismia guianensis* em modelos de indução algésica em camundongos. Inicialmente, foi realizada uma triagem farmacológica para observar possíveis efeitos da droga sobre o Sistema Nervoso Central dos animais. Em seguida, foram utilizados como modelos de indução algésica o teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético e o teste da formalina. **Resultados e Conclusão:** O extrato testado reduziu significativamente as contorções abdominais e o tempo de lambida da pata, demonstrando que possui atividades antinociceptiva e anti-inflamatória. **Palavras-chave:** *Clusiaceae*. Medicina tradicional. Teste da formalina. Testes de nocicepção.

Abstract

Introduction: Medicinal plants are widely used in the context of folk medicine in Bahia. These plants are considered medicinal for its therapeutic properties, and are widely sold in fairs, markets and religious uses several. The *Vismia guianensis* Aubl. belongs to *Clusiaceae* family and is well distributed in northern and northeastern Brazil. This plant also known as capianga or lacre is used in the dye industry and wood because it has a very orange latex resin. **Objective:** was to evaluate the anti-inflammatory activity of the hexanic extract of *Vismia guianensis*. **Methodology:** It was used the hexanic extract of *Vismia guianensis* leaves in induction models pain in mice. Initially, we performed a pharmacological screening to evaluate possible effects of this drug considered in the S.N.C. animals. After, pain induced writhing test induced by acetic acid and formalin test were used as templates. **Results and Conclusion:** The extract tested significantly reduced the writhing and licking paw time, demonstrating that possesses significant antinociceptive activity and moderate anti-inflammatory activity. However, more studies that indicate their toxicity and mechanism of the action are still needed. **Keywords:** *Clusiaceae*. Folk medicine. Formalin test. Nociception tests.

INTRODUÇÃO

Muitas plantas medicinais são vendidas nas feiras livres de cidades do nordeste brasileiro. De acordo com Almeida e Albuquerque (2002), os mercados tradicionais são importantes fontes de informações sobre a utilização da flora nativa de uma região. Nessas feiras, principalmente na Bahia, Pernambuco e Paraíba encontra-se a planta *Vismia guianensis* (Aubl.), conhecida popularmente como lacre ou capianga.

Vismia guianensis é uma planta da família *Clusiaceae* (Cronquist), bem distribuída na América do Sul,

compreendendo cerca de 50 gêneros, 1300 espécies (RABANAL, 2005). As espécies desta família são ricas fontes de metabolitos secundários, sendo as quatro classes principais, as xantonas, cumarinas, biflavonóides, e benzofenonas, produzidos principalmente pelas plantas como um mecanismo de defesa (ACUÑA et al., 2009).

No Brasil, sua ocorrência predomina na Amazônia e na região Nordeste, com 131 espécies distribuídas em 21 gêneros. De acordo com Oliveira (2009), alguns gêneros têm destaque para o uso tradicional como *Hypericum*, *Clusia*, *Calophyllum*, *Garcinia* e *Kielmeyera*. Além da importância medicinal, estas possuem relevância para a indústria madeireira, de gomas, pigmentos e óleos essenciais.

Dentre o uso terapêutico de plantas de forma geral, destacam-se as com atividades analgésicas e anti-inflama-

Correspondência/ Correspondence: *Marilene Lopes Rocha. End.: Universidade Estadual de Feira de Santana, Av. Transnordestina, S/N – Novo horizonte, Feira de Santana, Bahia – CEP: E-mail: mlrochaph@gmail.com

tórias que foram comprovadas pela análise em camundongos, por exemplo: *Pterodon emarginatus* (sucupira), *Lippia gracilis* (alecrim) e a *Hyptis fruticosa* (ANDRADE et al., 2010; GUILHON, 2011; MOTA et al., 2004).

Extratos hidroalcoólicos (EHC) de espécies da família *Clusiaceae* são apontados por estudos com atividade antimicrobiana, antitumoral, antiviral e anticancerígena, devido à presença de xantonas, flavonóides, benzofenona e cumarinas (OLIVEIRA, 2009; PASQUA ET AL., 1995).

O decocto ou infusão das folhas e casca de *Vismia guianensis* são citados pelos erveiros das feiras livres para o tratamento de afecções de reumatismo e dermatoses (FARIAS et al., 2010; LOPES et al., 2012). O trabalho de Oliveira (2009) indica que esta espécie apresenta uma potente atividade antimicrobiana e que ocorreram indícios de atividade anti-inflamatória devido à redução nos níveis de óxido nítrico em testes clínicos. Outro trabalho (SALAS et al., 2008) cita a mesma espécie como detentora de propriedades anti-neoplásicas e antioxidantes.

Diante desses fatos, este trabalho teve como objetivo principal avaliar as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato hexânico das folhas da espécie *Vismia guianensis*.

METODOLOGIA

Preparação do extrato

Foram coletadas 20 amostras da planta de *Vismia guianensis* na Feira de Sete Portas, na cidade de Salvador, BA. A espécie foi identificada no Jardim Botânico de Salvador, voucher 275, família *Clusiaceae* (Cronquist). O extrato das folhas foi preparado pelo processo de maceração, conforme descrito por Pinto et al. (2013) com modificações. Quinhentas gramas das folhas foram trituradas em moinho de facas e posteriormente extraídas em metanol, na seguinte proporção: 160 g de folhas para 1 litro de metanol. A maceração foi repetida por três vezes. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida, com auxílio de rotaevaporador, seguido por secagem em capela e em dessecador para obtenção do extrato metanólico bruto (37 g). A partir deste, preparou-se o extrato hexânico por extração de 16 g do extrato metanólico bruto com 150 ml de hexano. Após repetição do procedimento, os extratos foram reunidos e o solvente removido por evaporação, obtendo-se 2,7 g de extrato hexânico.

Animais

Para a realização dos testes farmacológicos foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) machos, albinos, da linhagem *Swiss*, com aproximadamente dois meses de idade (25 a 35 g), obtidos do Biotério Central da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). No dia do experimento, os animais foram aclimatizados no laboratório por no mínimo uma hora até o início dos testes. Os estudos com animais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animal da UEFS (Protocolo 05/2012).

Triagem farmacológica

A triagem farmacológica comportamental foi realizada para a observação de possíveis alterações induzidas pelo extrato hexânico de *Vismia guianensis* no Sistema Nervoso Central dos camundongos. Foram utilizados 2 grupos (n = 8, cada), o grupo tratado com o extrato hexânico de *Vismia guianensis* nas doses de 50, 100, 200 ou 400 mg/kg de peso corporal, por via oral (v.o.) e o controle, que recebeu veículo (NaCl a 0,9% com tween 80, v.o.). Após sessenta minutos da administração do extrato e veículo, os animais foram observados aos trinta, sessenta, cento e vinte e duzentos e quarenta minutos, seguindo o protocolo experimental de comportamento descrito por Almeida e Oliveira (2006). Após as quatro primeiras horas do experimento, os animais foram mantidos em observação por um período de até setenta e duas horas, para o registro de possível ocorrência de mortes.

Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético

Foi realizado o teste de contorções abdominais (KOSTER et al., 1959) induzidos por ácido acético em três grupos (n = 8, cada). Grupo controle administrado com veículo (v.o.), grupo tratado (n = 8) com as doses de 50, 100, 200 ou 400 mg/kg do extrato hexânico de *Vismia guianensis* (v.o.) e o grupo padrão foi tratado com indometacina (15 mg/kg), por via intraperitoneal (i.p.). Sessenta minutos após a administração das diferentes doses do extrato utilizado (50, 100, 200 ou 400 mg/kg, v.o.), ou do veículo e trinta minutos após a administração da indometacina (15 mg/kg), os animais receberam a administração intraperitoneal de uma solução de ácido acético 0,85% (0,1 ml/10 g), seguido de um intervalo de cinco minutos para o início da observação dos animais por um período de quinze minutos. Neste período, foi feito o registro do número de contorções abdominais exibidas por cada indivíduo.

Teste de formalina

O teste da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987) foi realizado a partir do mesmo padrão de distribuição dos grupos de animais do teste anterior. Sessenta minutos após a administração oral do extrato, do veículo e trinta minutos após a administração intraperitoneal da indometacina (15 mg/kg), os animais receberam uma injeção de 20 µL de formalina (solução de formaldeído 2,5%) na região intraplantar da pata posterior direita. Em seguida, foram colocados individualmente na caixa de observação para registro do tempo de lambida da pata (em segundos).

O teste da Formalina é um método válido e seguro para o estudo da atividade antinociceptiva em camundongos, sendo considerado um modelo bifásico de comportamento indicativo de dor persistente, produzida pela injeção intraplantar do agente nociceptivo (HUNSKAAR; HOLE, 1987). Desse modo, o tempo de lambida da pata foi registrado, com o auxílio de um cronômetro digital, por cinco minutos (primeira fase, neurogênica), e após um intervalo de dez minutos, esse mesmo parâmetro

foi observado durante quinze minutos (segunda fase, inflamatória).

Análise estatística

Os dados obtidos a partir dos experimentos foram expressos em média e erro padrão da média (media \pm EPM). As diferenças estatísticas entre os grupos dos animais controle e tratados foram avaliados pelos testes ANOVA, seguido do pós-teste de Dunnett. Em todos os casos, as amostras foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

A triagem farmacológica é uma metodologia importante para avaliação de possíveis efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) por parte de algumas substâncias. Nesse teste, os animais tratados com o extrato de *Vismia guianensis* não demonstraram nenhuma alteração relacionada à ptose, sedação, diminuição da resposta ao toque, perda do reflexo corneal, ambulação, pedalar, limpeza, levantar, escalar, dentre outros comportamentos. Além disso, nenhuma morte foi registrada em setenta e duas horas de observação.

No teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, os animais apresentaram redução significativa das contorções abdominais nas doses de 100, 200 ou 400 mg/kg ($10,13 \pm 1,18$; $8,00 \pm 2,33$; $8,60 \pm 1,35$, respectivamente), quando comparadas aos animais do grupo controle ($18, 25 \pm 2,75$) conforme pode ser visto na Figura 1.

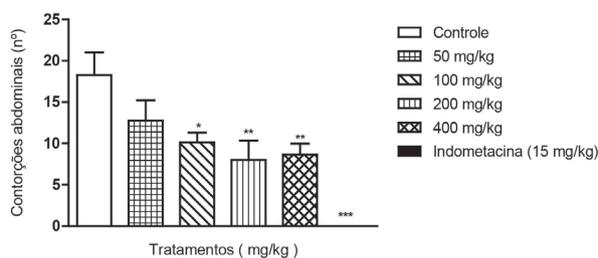


Figura 1 – Efeito do extrato hexânico de *Vismia guianensis* no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético

OBS: Os dados estão expressos como média \pm erro padrão da média (media \pm EPM). ANOVA – Dunnett com significância de: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Valores comparados aos animais do grupo controle.

No teste da formalina, todas as dosagens testadas induziram inibição algésica significativa nos animais tratados com o extrato em relação aos animais do grupo controle nas duas fases. Na fase neurogênica as doses de 100 e 200 mg/kg promoveram efeito inibitório significativo (dez e dezessete segundos, respectivamente) no tempo médio de lambida da pata, quando comparado aos animais do grupo controle tratados com veículo (quarenta e nove segundos – Figura 2). Na fase inflamatória, os animais tratados com o extrato nas doses de 100 e 400 mg/

kg apresentaram tempo médio de lambida da pata de sete e quinze segundos, respectivamente, enquanto os animais tratados com solução salina (veículo) apresentaram setenta segundos de tempo médio de lambida. A indometacina, droga padrão utilizada, apresentou efeito redutor significativo, como esperado (Figura 2).

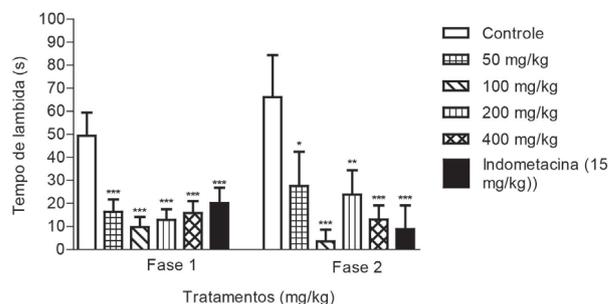


Figura 2 – Efeito do extrato hexânico de *Vismia guianensis* no modelo de nocicepção induzida por formalina nas fases inicial (1) e tardia (2)

OBS: Os dados estão expressos como média \pm erro padrão da média (media \pm EPM), (N=8). ANOVA – Dunnett com significância de: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, valores comparado aos animais do grupo controle.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou o efeito antinociceptivo do extrato hexânico de *Vismia guianensis* utilizando estímulo algésico químico nos testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético e no teste da formalina, além de analisar, por meio da triagem farmacológica, possíveis alterações no Sistema Nervoso Central de camundongos.

Para a triagem farmacológica, foram estabelecidos critérios comparativos, para uma série de comportamentos, que normalmente são exibidos pelos animais. É um teste preliminar de fácil execução, mas capaz de determinar, de forma qualitativa, algumas importantes ações centrais (ALMEIDA et al., 2006). Após a administração do extrato foi possível observar que não houve alterações comportamentais que tivessem uma relação direta com o SNC que distanciasse das que são observadas, normalmente, nos animais.

O teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético é um teste que pode medir a nocicepção inflamatória visceral. Embora represente um modelo de nocicepção periférica, o qual consiste de estímulos de alta intensidade e a resposta nociceptiva de curta duração, este não é um modelo específico, pois diferentes classes de substâncias inibem as contorções, a exemplo dos opióides (VANE; BOTTING, 1998; COLLIER et al., 1968; FUKAWA et al., 1980; SANCHEZ-MATEO et al., 2006; VINEGAR; TRUAUX; SELPH, 1976), hipotensores, depressores e estimulantes do SNC, anti-histamínicos e antidepressivos (BRAGGIO et al., 2002).

O efeito algésico do ácido acético envolve diretamente a liberação de mediadores como histamina, serotonina,

bradicinina, citocinas e eicosanoides (BAHAMONDE, 2013), resultando em aumento da síntese de ciclooxigenases (COOX), lipooxigenase (LOX) e prostaglandinas. (IKEDA et al., 2001; RADU et al., 2013). Além disso, ocorrem ativação e sensibilização de receptores quimiossensitivos periféricos por esses mediadores o que resulta em constrição da parede abdominal, torção do tronco e extensão dos membros posteriores (WENDE; MARGOLIN, 1956). O ácido acético desencadeia ainda vasodilatação e permeabilidade vascular (LE BARS; GOZARIU; CADDEN et al., 2001; COUTAUX et al., 2005; VERRI et al., 2006; PARVEEN et al., 2007).

Após a indução das contorções abdominais por ácido acético, os animais tratados com o extrato da planta testada nas doses de 100, 200 ou 400 mg/kg apresentaram redução significativa no número de contorções quando comparados aos animais do grupo controle, tratados com veículo. A atividade inibitória das contorções abdominais pelo extrato é sugestiva da sua ação antinociceptiva, que pode ser devido à ação inibitória da síntese e liberação de mediadores inflamatórios.

O teste da formalina, considerado de longa duração, permite a verificação de sinais presentes na fase de modulação dos impulsos nervosos, e também, observar a participação de sistemas endógenos como o dos opióides (MUNGUIA, 2007). A primeira fase desse teste é caracterizada por uma ativação dos nociceptores e por um efeito central, já a fase inflamatória é caracterizada pelo efeito causado pelo agente irritante, com a liberação de mediadores inflamatórios, de modo local na região inflamada (HUNSKAAR; HOLE, 1987). Analgésicos de ação central, como a morfina, inibem igualmente ambas as fases, enquanto drogas anti-inflamatórias esteroidais (dexametasona) e não-esteroidais (acetilsalicilato) suprimem principalmente a fase tardia (TRONGSAKUL et al., 2003). Neste estudo, o extrato hexânico de *Vismia guianensis* atenuou de forma significativa, em ambas as fases, o tempo médio de lambida da pata dos animais, quando comparados aos animais do grupo controle tratados com veículo. Estes resultados são indicativos de uma atividade antinociceptiva do extrato, tanto por mecanismo de ação central como periférica.

Dois estudos com espécies de *Clusiaceae* exemplificam resultados compatíveis com o presente trabalho; o extrato metanólico de *Hypericum grandifolium*, no teste da formalina, indicou uma inibição algésica tanto na primeira como na segunda fase; enquanto o extrato aquoso de *Vismia bacifera* mostrou atividade analgésica moderada no teste de edema de pata induzido por caragenina (SALAS et al., 2008; TABARES, 2007).

Outros estudos de Neto et al. (2005), cujo extrato hidroalcoólico de *Pfaffia glomerata* inibiu as contorções induzidas por ácido acético, porém, não de modo dose-dependente, e de Walker et al. (2008), cujo extrato hidroalcoólico de casca e folhas de *Mirabilis jalapa* obteve ação antinociceptiva, com destaque para a dosagem de 100 mg/kg, corroboram os resultados descritos no pre-

sente trabalho. Por outro lado, o estudo realizado por Cequinel et al. (2006) mostrou resultados divergentes, nos quais o extrato de *Calophyllum inophyllum* exibiu atividade antinociceptiva em relação a fase inflamatória no teste de formalina, mas foram praticamente inativas na fase neurogênica.

CONCLUSÃO

O presente estudo com o extrato hexânico de *Vismia guianensis* mostrou atividade antinociceptiva por mecanismos de ação central e periférica, porém mais estudos devem ser desenvolvidos para a elucidação completa desta atividade.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do Biotério-UEFS

REFERÊNCIAS

- ACUÑA, U. M.; JANCOVSKI, N.; KENNELLY, E. J. Polyisoprenylated benzophenones from clusiaceae: potential drugs and lead compounds. *Curr. top. med. chem.*, Hilversum, v. 9, n. 16, p. 1560–1580, 2009.
- ALMEIDA, C. F.; ALBUQUERQUE, U. P. Uso e conservação de plantas e animais medicinais no Estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil): um estudo de caso. *Interciência*, Caracas, v. 27, n. 6, p. 276–285, 2002.
- ALMEIDA, E. R. **Plantas medicinais brasileiras**: conhecimentos populares e científicos. São Paulo: Hemus, p. 225–226, 1993.
- ALMEIDA, R. N.; OLIVEIRA, T. M. L. Triagem Farmacológica Comportamental. In: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia**: fundamentos práticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 11, p. 131–137.
- ANDRADE, A. M. ET AL. Preliminary study on the anti-inflammatory and antioxidant activities of the leave extract of *Hyptis fruticosa* Salzm. ex Benth., Lamiaceae. *Rev. bras. farmacogn.*, Curitiba, v. 20, n. 6, p. 962–968, 2010.
- BAHAMONDE, S. M. A. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of an aqueous extract of *Chiliotrichum diffusum*. *Rev. bras. farmacogn.*, Curitiba, v. 23, n. 4, p. 699–705, 2013.
- BRAGGIO, M. M. et al. Atividades farmacológicas das folhas da *Sesbania virgata* (CAV.) PERS. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 69, n. 4, p. 49–53, 2002.
- CEQUINEL, F. et al. Gênero *Calophyllum*: importância química e farmacológica. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 549–554, 2006.
- COLLIER, H. O. J. et al. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br. J. pharmacol. chemother.*, London, v. 32, n. 2, p. 295–310, 1968.
- COUTAUX, A. et al. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint bone spine.*, Paris, v. 72, n. 5, p. 359–371, 2005.
- FARIAS, M. C. et al. Catalogação de ervas medicinal comercializadas no Mercado Público de São José, Recife/PE, associado a sua utilização. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 10., Recife. **Resumos...** Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2010.
- FUKAWA, K. et al. A method for evaluating analgesic agents in rats. *J. pharmacol. methods.*, New York, v. 4, n. 3, p. 251–259, 1980.
- Guilhon, C. C. et al. Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities and the mechanism of the action of *Lippia gracilis* essential oil. *J. ethnopharmacol.*, Limerick, v. 135, n. 2, p. 406–413, 2011.

14. Hunskaar, S.; Hole, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 103-14, 1987.
15. IKEDA, K. et al. Infection of the inguinal region treated by musculocutaneous flaps. **J. orthop. surg.**, Hong Kong, v. 9, n. 1, p. 51-56, 2001.
16. LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. **Pharmacol. rev.**, Baltimore, v. 53, n. 4, p. 597-652, 2001.
17. LOPES, I. S. et al. Levantamento de plantas medicinais utilizadas na cidade de Itapetim, Pernambuco, Brasil. **Bio Far., Campina Grande, v. 7, n. 1, p. 115 -121, 2012.**
18. MOTA, D. K. et al. Plantas medicinais indicadas como antiinflamatórias por “raizeiros” da região de Goiânia. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 1-2, p. 80-82, 2004.
19. Munguia, Q. F. B. **Mecanismos opioides que participan a nivel supraespinal el la potenciación del efecto antinociceptivo de la combinación tramadol + cafeína em el modelo de la formalina.** 2007. 79 f. Dissertação (Mestrado) – Universidad de Colima, Facultad de Medicina, Colima, 2007.
20. NETO, A. G. et al. Analgesic and anti-inflammatory activity crude extract rood of *Pfaffia glomerata* (Spreng) Petersen. **J. ethnopharmacol.**, Lausanne, v. 96, n. 1-2, p. 87-91, 2005.
21. Oliveira, A. H. **Atividade antimicrobiana e imunológica in vitro dos extratos de *Senna reticulata* (Willd.) Irwin & Barneby (mata-pasto) e *Vismia guianensis* (Aubl.) (lacre).** 2009. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2009.
22. PARVEEN, Z. et al. Antiinflammatory and analgesic activities of *Thesium chinense* Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside. **Yakugaku Zasshi**, Tokyo, v. 127, n. 8, p. 1275-1279, 2007.
23. PASQUA, G. et al. Accumulation of vismione A in regenerated plants of *Vismia guianensis*. **Protoplasma**, Wien, v. 189, n. 1-2, p. 9-16, 1995.
24. RABANAL, R. M. et al. Analgesic and topical anti-inflammatory activity of *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait. **J. ethnopharmacol.**, Lausanne, v. 96, n. 3, p. 591-596, 2005.
25. RADU, B. M. et al. Neurovascular unit in chronic pain. **Mediators inflamm.**, New York, v. 2013, ID 648268, p. 1-18, 2013.
26. SALAS, F. et al. Toxicidad aguda y actividad analgésica del extracto acuoso de hojas de *Vismia baccifera* L. var. dealbata (Guttiferae) en animales de experimentación. **Rev. Fac. Farm.**, Mérida, v. 49, n. 1, p. 5-9, 2008.
27. SÁNCHEZ-MATEO, C. C. et al. Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum* L. Fil. **J. ethnopharmacol.**, Lausanne, v. 107, n. 1, p. 1-6, 2006.
28. TABARES, C. X. B. **Evolución farmacológica de terpenos y flavonoides de origen vegetal.** Espanha: Universidad de La Laguna, 2007. 123 p. (Tesis Doctorales).
29. TRONGSAKUL, S. et al. The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity of *Diospyros variegata* Kruz. **J. ethnopharmacol.**, Lausanne, v. 85, n. 2-3, p. 221-225, 2003.
30. VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. **Inflamm. res.**, Basel, v. 47, p. 78-87, 1998. Suplemento 2.
31. VERRI JR, W. A. J. et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development? **Pharmacol. ther.**, Oxford, v. 112, n. 1, p.116-138, 2006.
32. VINEGAR, R.; TRUAUX, J. F.; SELPH, J. L. Quantitative studies of pathways to acute carrageenan inflammation. **Fed. proc.**, Bethesda, v. 35, n. 13, p. 2447-2456, 1976.
33. WALKER, C. et al. Antinociceptive activity of *Mirabilis jalapa* in mice. **J. ethnopharmacol.**, Lausanne, v. 120, n. 3, p. 169-175, 2008.
34. WENDE, C.; MARGOLIN, S. Analgesic tests based upon experimentally induced acute abdominal pain. **Fed. proc.**, Bethesda, v. 15, p. 494, 1956.

Submetido em: 13.12/.2014

Aceito em: 03.02.2015