



# Atividade analgésica do extrato da *Pectis jangadensis* (S. Moore)

Caroline C. Soares, Tiago M. Marques, Guilherme G. Rigolin, Egon Neis, Andréa M. V. Friaça, Aline S. Silva, Genesson S. Barreto\*, Lousã Lopes

Laboratório de Pesquisa em Farmacologia da Inflamação e Músculo liso, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso, Avenida Fernando Corrêa da Costa, s/nº Coxipó, 78060-900 Cuiabá-MT, Brasil

**RESUMO:** A planta *Pectis jangadensis*, popularmente conhecida como “roxinha”, “erva do carregador” ou “coentro da chapada” é utilizada em chás pela população matogrossense, como calmante. Não há estudo na literatura sobre qualquer atividade farmacológica dessa planta. Nosso objetivo foi avaliar atividade analgésica de seu extrato hidro-alcoólico nas doses de 100, 500 e 1000 mg/kg pelos métodos de Contorções induzidas pelo ácido acético e teste da formalina. Os nossos resultados demonstram que não houve diferença significativa entre o grupo controle e os grupos tratados com diferentes doses do extrato tanto em relação ao número de contorções induzidas pelo ácido acético quanto ao tempo de lambadura da pata, na fase 1 e 2, induzida pela formalina. Portanto, pelo menos, por via oral, parece que o extrato hidro-alcoólico da *Pectis jangadensis* não apresenta atividade analgésica.

**Unitermos:** *Pectis jangadensis*, Asteraceae, atividade analgésica, “roxinha”.

**ABSTRACT: “Preliminary evaluation of *Pectis jangadensis* (S. Moore) analgesic activity’s”.** The plant *Pectis jangadensis*, popularly known as “roxinha”, “erva do carregador” or “coentro da chapada” is used in teas by the matogrossense’s people, as a calmativ. There isn’t any study in the literature about its pharmacologic activity. Our object was to evaluate its extract hidroalcoolic analgesic activity in doses of 100, 500 and 1000 mg/kg by the methods of abdominal writhing induced by acetic acid and the Formalin test. The results show that there wasn’t significant difference between the control groups and the groups treated with different doses of the extract in both testes. Therefore, at least by oral, seems that the *Pectis jangadensis*’ hidroalcoolic extract doesn’t have analgesic activity.

**Keyword:** *Pectis jangadensis*, Asteraceae, analgesic activity, “roxinha”.

## INTRODUÇÃO

Remontam às civilizações antigas o uso empírico de drogas de origem vegetal, animal e mineral para o tratamento de doenças (Sneider, 1985). A obtenção de efeitos benéficos com o uso de drogas de origem natural contribuiu para que a medicina popular e tradicional introduzisse fármacos a terapêutica moderna. O arsenal terapêutico atualmente disponível inclui medicamentos resultantes da purificação de extratos de origem vegetal e animal e de isolamento de seus princípios ativos. Alguns exemplos são alcalóides, antibióticos, vitaminas, hormônios, entre outros (Korolkovas & Burckhalter 1982; Ansel et al., 1990; Saúde-Guimarães & Faria, 2007; Barbosa-Filho et al., 2007, 2008; Corrêa et al., 2008; Sousa et al., 2008).

Apesar da efetiva contribuição da medicina popular na introdução de drogas novas à terapêutica, uma parcela muito pequena de espécies vegetais foi investigada quanto à identificação de princípios ativos naturais (Ansel et al., 1990; Funari & Ferro, 2005; Albuquerque & Hanazaki, 2006).

A procura e a obtenção de fármacos, principalmente anti-inflamatórios e analgésicos, a partir das plantas medicinais nos permitiu a descoberta de numerosos e interessantes compostos e deram origem a muitos medicamentos modernos. Nos últimos cinco anos, novos fitoterápicos tem sido lançado no mercado pela indústria farmacêutica, por exemplo: o “acheflan” (nome comercial) é um fitoterápico, extraído da planta *Cordia verbenacea*, lançado no mercado pela empresa “Ache”, e já é o 2º anti-inflamatório mais vendido no mundo inteiro (Brandão et al., 2008; Carvalho et al., 2008).

Existe uma ampla quantidade e variedades de plantas com efeitos medicinais catalogadas em várias regiões do nosso país (Waller, 1993; Vendruscolo et al., 2005; Silva et al., 2006; Agra et al., 2007, 2008; Veiga-Junior VF 2008). Algumas dessas já tiveram seus aspectos terapêuticos estudados (Jorge, 1980), como as espécies *Croton urucurana* (Mattos, 2001; Oliveira et al., 2008) e a *Kalanchoe brasiliensis* (Martins et al., 1982; Fonseca et al., 2004), e outras ainda não. Dentre estas, está a *Pectis jangadensis* (S. Moore) (Mendonça,

2005), conhecida localmente como “roxinha”, “erva-de-carregador” ou ainda, “coentro da chapada”. É importante estudar as atividades farmacológicas desta planta, pois ela é amplamente utilizada pela população matogrossense em chás caseiros como “calmante” e não há nenhum trabalho científico descrito na literatura que demonstre suas reais atividades ou sua possível toxicidade.

Este trabalho visa estudar o possível efeito anti-inflamatório e analgésico desta planta em animais e assim, buscar alternativas terapêuticas mais baratas e acessíveis à população em geral e que sejam comprovadas cientificamente, pois certas plantas medicinais não apresentam os efeitos que a medicina popular atribuiu e outras se revelam até mesmo perigosas.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta de amostras de *Pectis jangadensis* (S. Moore)

Foi utilizado neste estudo a planta inteira. Foram coletados no Campus da UFMT, Cuiabá-MT, 7 Kg da planta. Exsiccatas foram depositadas no Herbário Central da UFMT.

### Obtenção do Extrato

Os extratos da *Pectis jangadensis* (S. Moore) foram obtidos a partir de 3000 mg da planta fragmentada, através da técnica de maceração exaustiva a frio, usando como solvente uma mistura hidro-alcoólica a 75% (v/v), por um período de 5 dias. A cada 200 mg de planta fragmentada, foram utilizados cerca de 3000 mL da mistura hidro-alcoólica a 75% (v/v). O material foi filtrado em papel de filtro e o macerado concentrado em evaporador rotativo, a uma pressão constante de 600 mmHg e a uma temperatura de 52 °C, sendo o solvente residual eliminado em estufa a 60 °C, durante 48 h. Cerca de 4500 mL do material após filtração foi concentrado no evaporador rotativo. Após a retirada do solvente residual na estufa, foi obtido 90 g de extrato de *Pectis jangadensis*. Para o uso nos testes de atividade analgésica, o extrato foi submetido a testes de solubilidade, uma vez que ele não era solúvel em água destilada e que não há descrição na literatura que esclarecesse o método de solubilidade que seria utilizado com essa planta. Vários testes foram realizados, até descobrirmos que o extrato era solúvel em água destilada, acrescentando-se Goma Arábica 4%.

### Animais

Foram utilizados camundongos albinos (*Mus musculus*), variedade Swiss-Webster, adultos, com idade de 1 a 2 meses, de ambos os sexos, pesando entre 20 e 35 g fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso.

Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ( $24 \pm 2$  °C), em ciclo claro/escuro de 12 horas e tratados com água e ração *ad libitum*.

### Verificação das atividades farmacológicas dos extratos

Os animais foram pesados e receberam v.o. 0,1 ml, por cada 10 gramas de peso corporal, de soluções contendo extrato aquoso de *Pectis jangadensis*. Os animais controles receberam igual volume do veículo (Goma Arábica 4%). Foram realizados 3 grupos de estudos com as respectivas doses, 100, 500 e 1000 mg/kg. A concentração final administrada foi de 10, 50 e 100 mg/mL.

### Contorções induzida pelo ácido acético

Para indução de dor de mediação periférica, utilizou-se o método de Koster et al. (1959).

Grupos de 8 camundongos, em jejum de ração por 18 h, aclimatados por 1 dia a uma temperatura de 25 °C, em local isento de ruídos e com acesso apenas ao pesquisador, foram tratados por via oral com veículo (Goma arábica 4%), extrato hidro-alcoólico de *Pectis jangadensis* (100, 500 e 1000 mg/kg) e indometacina (5 mg/kg). Após 1h, foi injetado i.p. em cada animal, 0,1 mL/10 g de ácido acético 0,6% e as contorções abdominais (writhings), contadas durante os 30 minutos subsequentes.

### Teste da formalina

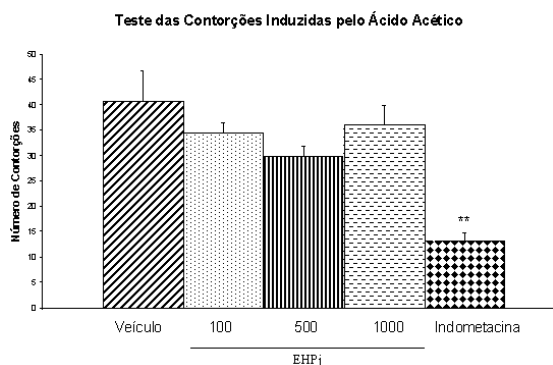
O procedimento usado para a indução de dor de mediação central e periférica foi uma adaptação do método de Hunskaar et al. (1985).

Foram utilizados grupos de 16 camundongos, em jejum de ração por 18 h, aclimatados por 1 dia a uma temperatura de 25 °C, em local isento de ruídos e com acesso apenas ao pesquisador, foram tratados oralmente (1 h antes do agente irritante) com veículo (Goma arábica 4%), extrato hidro-alcoólico de *Pectis jangadensis* (100, 500 e 1000 mg/kg), indometacina (10 mg/kg); e por via subcutânea (15 minutos antes do agente irritante), com meperidina (25 mg/kg). Cada camundongo recebeu por via subcutânea, 25 µL de solução de formaldeído 2,5% em salina 0,9%, na pata posterior esquerda. Imediatamente, os animais foram colocados em observação e o tempo despendido lambendo ou mordendo a pata foi cronometrado durante os 5 minutos iniciais (primeira fase) e no intervalo de 20-30 minutos (segunda fase) que se seguiu à ação do agente algésico.

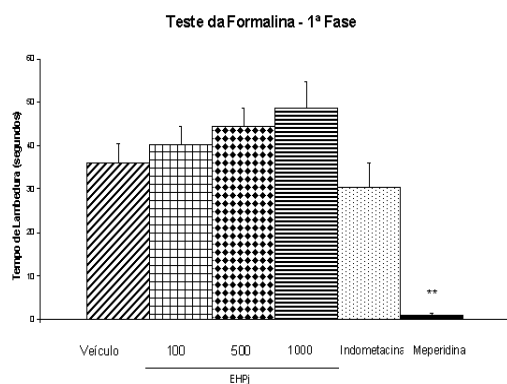
## RESULTADO

### Teste das contorções induzidas pelo ácido acético

No modelo experimental de analgesia “periférica”, utilizando-se a injeção intraperitoneal de ácido acético a 0,6% (0,1 mL/10g), a média de contorções apresentadas pelo grupo controle foi de  $40,75 \pm 5,88$ . Nos grupos tratados com o Extrato hidro-alcoólico de *Pectis jangadensis* houve redução no número de contorções, porém a redução não foi significativa. Com o extrato na dose de 100 mg/kg, o número de contorções foi de  $34,37 \pm 2,06$  ( $p > 0,05$ ); com o extrato na dose de 500 mg/kg, foi de  $29,75 \pm 2,09$  ( $p > 0,05$ ); e com o extrato na



**Figura 1.** Efeito analgésico causado pela administração oral do extrato hidroalcoólico da *Pectis jangadensis* - EHPj (100, 500 e 1000 mg/kg) e da indometacina (5 mg/kg) sobre as contorções abdominais induzidas pela injeção de ácido acético (0,6% i.p.) em camundongos. Cada grupo representa a média de 8 animais e as barras verticais indicam os E.P.M.. ANOVA uma via, seguida do teste Student-Newman-Keuls. Apenas a indometacina difere significativamente do veículo, \*\*  $p < 0,01$ .



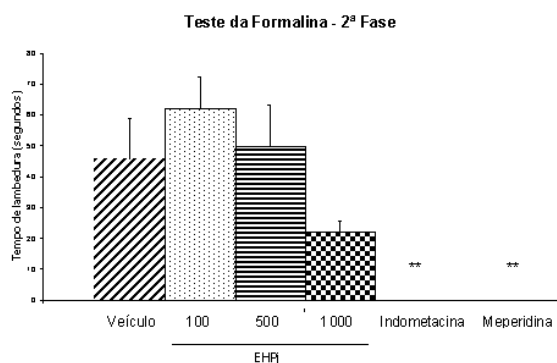
**Figura 2.** Efeito causado pela administração oral do extrato hidroalcoólico de *Pectis jangadensis* (EHPj) nas doses 100, 500 e 1000 mg/kg, indometacina (5 mg/kg) e meperidina (25 mg/kg), esta administrada por via subcutânea, em relação à 1ª fase da dor induzida pela injeção de formalina em camundongos. Cada grupo representa uma média de 8 animais e as barras verticais indicam os E.P.M.. ANOVA uma via, seguida do teste Student-Newman-Keuls. Apenas a meperidina difere significativamente do grupo controle, \*\*  $p < 0,01$ .

dose de 1000 mg/kg, foi de  $36 \pm 3,79$  ( $p > 0,05$ ). Já com a indometacina (5mg/kg), a resposta foi significativa, sendo que o número de contorções foi de  $13,12 \pm 1,61$  ( $p < 0,01$ ), como pode ser observado no Figura 1.

### Teste da formalina

**1ª Fase de nocicepção:** No teste da formalina, a injeção intraplantar de 25  $\mu$ L de formaldeído 2,5% causou nos animais controles, no tempo de 0-5 minutos, “liquens” de  $36 \pm 4,54$ s. Com o extrato da *Pectis jangadensis*, nenhum dos resultados foi significativo, sendo que na dose de 100 mg/kg, o resultado foi de  $40,15 \pm 4,23$ s ( $p > 0,05$ ); na dose de 500 mg/kg, foi de  $44,4 \pm 4,27$ s ( $p > 0,05$ ); e na dose de 1000 mg/kg, foi de  $48,73 \pm 5,78$ s ( $p > 0,05$ ). Com a indometacina, o resultado foi de  $30,25 \pm 5,73$ s ( $p > 0,05$ ), o que também não é significativo. Já com a meperidina, houve intensa redução da dor, com resultado de  $0,8 \pm 0,54$ s ( $p < 0,01$ ), o que representa uma resposta nociceptiva significativa (Figura 2).

**2ª fase de nocicepção:** O Figura 3 mostra que no tempo 20-30 minutos, a injeção intraplantar de 25  $\mu$ L de formaldeído 2,5% causou nos animais controles, “liquens” de  $45,71 \pm 13,25$ s. Com o extrato da *Pectis jangadensis*, também não houve nenhum resultado significativo, sendo que na dose de 100 mg/kg, o tempo foi de  $61,87 \pm 10,46$ s ( $p > 0,05$ ); na dose de 500 mg/kg, foi de  $49,87 \pm 13,42$ s ( $p > 0,05$ ); e na dose de 1000 mg/kg, foi de  $22,11 \pm 3,6$ s ( $p > 0,05$ ). Tanto a indometacina quanto a meperidina apresentaram resultados significantes nesta fase, sendo que com ambas, não houve lambertura da pata, ou seja, o tempo foi zero ( $p < 0,01$ ).



**Figura 3.** Efeito causado pela administração oral do extrato hidroalcoólico de *Pectis jangadensis* (EHPj) nas doses 100, 500 e 1000 mg/kg, indometacina (5 mg/kg) e meperidina (25 mg/kg), esta administrada por via subcutânea, em relação à 2ª fase da dor induzida pela injeção de formalina em camundongos. Cada grupo representa uma média de 8 animais e as barras verticais indicam os E.P.M.. ANOVA uma via, seguida do teste Student-Newman-Keuls. Tanto a indometacina quanto a meperidina diferem significativamente do grupo controle, \*\*  $p < 0,01$ .

## DISCUSSÃO

A atividade antinociceptiva foi primeiramente avaliada pelo modelo das contorções abdominais. O modelo químico de nocicepção de contorções abdominais em camundongos baseia-se na contagem das contorções da parede abdominal seguidas de torção do tronco e extensão dos membros posteriores (writhing), como resposta reflexa à irritação peritoneal e à peritonite produzidas pela injeção intraperitoneal de ácido acético. (Whittle, 1964).

O grupo de pesquisa de Deraedt et al. (1980) descreve a quantificação de prostaglandinas por radio-imuno-ensaio no exsudato peritoneal de ratos, obtidos após injeção intraperitoneal de ácido acético, observando-se altos níveis de prostaglandinas PGE<sub>2</sub>α e PGF<sub>2</sub>α durante os primeiros 30 minutos após sua administração. A administração intraperitoneal de ácido acético induz a liberação de prostaglandinas, mas também a liberação de mediadores (aminas - norepinefrina e acetilcolina) do sistema nervoso simpático (Duarte et al., 1988; Borsato et al., 2000). Portanto, pode-se concluir que tanto substâncias com atividade anti-inflamatória como anticolinérgicos ou anti-adrenérgicos podem estar envolvidos na atividade analgésica periférica (Ferreira et al., 2003).

Os resultados demonstram que no modelo de contorções abdominais pelo ácido acético, o extrato hidro-alcoólico da *Pectis jangadensis* (EHPj) não apresentou atividade antinociceptiva significativa (p>0,05) quando administrado por via oral, em nenhuma das doses testadas (100, 500 e 1000 mg/kg). Já a indometacina (5mg/kg), um anti-inflamatório não esteroide, apresentou atividade antinociceptiva (p<0,01).

Com o objetivo de melhor caracterizar a atividade antinociceptiva, foi utilizado o teste da formalina em camundongos, um modelo químico de nocicepção que fornece uma resposta mais específica em comparação com o modelo do ácido acético (Shibata, 1989), além de ser considerado atualmente o modelo que mais de aproxima da dor clínica (Tjolsen & Hole, 1997).

A principal característica desse teste é o fato de que o animal apresenta duas fases diferentes de nocicepção, que parece envolver estímulos distintos. A primeira fase inicia-se imediatamente após a injeção de formalina e estende-se pelos primeiros 5 minutos (dor neurogênica ou aguda), estando relacionada com a estimulação química direta dos nociceptores das fibras aferentes do tipo C e em parte das fibras do tipo Aδ e está associada a liberação de aminoácidos excitatórios, óxido nítrico e substância P, entre outros (A segunda fase ocorre entre 20 - 30 minutos após a injeção de formalina e está relacionada com a liberação de vários mediadores pró-inflamatórios, como a bradicinina, prostaglandinas e serotonina, entre outros (Hunskar & Hole, 1987).

No teste da formalina, os tempos de lambadura da pata dos camundongos nos quais foi administrado o

EHPj (100, 500 e 1000 mg/kg), tanto na fase 1 (0 - 5 min, correspondente à dor neurogênica), quanto na fase 2 (20 - 30 min, correspondente à dor inflamatória), não diferiram (p>0,05) do grupo controle. A indometacina (5 mg/kg) não foi efetiva na fase 1 (p>0,05), sendo ativa na fase 2 (p>0,01). A meperidina (25 mg/kg, s.c.) bloqueou de forma intensa ambas as fases da resposta hiperalgésica à formalina.

Os resultados obtidos no presente estudo esclarecem que, pelo menos através da administração via oral, o extrato hidro-alcoólico da *Pectis jangadensis* não apresenta ação antinociceptiva de origem neurogênica e inflamatória, quando avaliada em camundongos.

Essa falta de ação antinociceptiva pode ser atribuída a não atividade dos princípios ativos do extrato nos mediadores relacionados aos testes realizados; mas também pode ser devido a não absorção efetiva do extrato pelo trato gastro-intestinal, ou ainda pela metabolização de seus princípios ativos por vias alternativas do metabolismo.

Sendo assim, é extremamente necessário que outros estudos sejam feitos para avaliar tanto a toxicidade, quanto a possível atividade antinociceptiva do extrato hidro-alcoólico da *Pectis jangadensis* quando administrado por via endovenosa ou intraperitoneal, além de avaliar todos esses aspectos após o tratamento com o óleo essencial extraído dessa planta.

## AGRADECIMENTOS

Nós gostaríamos de agradecer ao Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins, ao Ms. Joaquim Corsino da Silva Lima, ao Prof. Dr. Fernando Mesquita, à Regilaine Matos da Silva e ao Bennacy Dias Pereira pelo apoio durante a realização dos trabalhos.

## REFERÊNCIAS

- Agra MF, França PF, Barbosa-Filho JM 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 17: 114-140.
- Agra MF, Silva KN, Basílio IJLD, França PF, Barbosa-Filho JM 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 472-508.
- Albuquerque UP, Hanazaki N 2006. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Rev Bras Farmacogn* 16 (Supl.): 678-689.
- Ansel HC, Popovich NG, Allen LV 1990. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Barbosa-Filho JM, Nascimento-Júnior FA, Tomaz ACA, Athayde-Filho PF, Silva MS, Cunha EVL, Souza MFV, Batista LM, Diniz MFFM 2007. Natural products with antileptotic activity. *Rev Bras Farmacogn* 17: 141-148.

- Barbosa-Filho JM, Alencar AA, Nunes XP, Tomaz ACA, Sena-Filho JG, Athayde-Filho PF, Silva MS, Souza MFV, da-Cunha EVL 2008. Sources of alpha-, beta-, gamma-, delta- and epsilon-carotenes: A twentieth century review. *Rev Bras Farmacogn* 18: 135-154.
- Borsato MLC, Graef CFF, Souza GEP, Lopes NP 2000. Analgesic activity of the lignans from *Lychnophora ericoides*. *Phytochemistry* 55: 809-813.
- Brandão MGL, Zanetti NNS, Oliveira GRR, Goulart LO, Monte-Mor RLM 2008. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 18: 127-134.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 314-319.
- Corrêa MFP, Melo GO, Costa SS 2008. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da Asma. *Rev Bras Farmacogn* 18 (Supl.): 785-797.
- Deraedt R, Jouquey S, Delevalle F, Flahaut M 1980. Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *Eur J Pharmacol* 61: 17-24.
- Duarte JDG, Nakamura M, Ferreira SH 1988. Participation of the sympathetic system in acetic acid induced writhing in mice. *Braz J Med Biol Res* 21: 341-343.
- Ferreira DS, Cunha WR, Silva MLA, Turatti IC, Betarello HL 2003. Avaliação da atividade analgésica de *Miconia ligustroides* (Melastomataceae) utilizando o teste de contorção abdominal em camundongos. *Rev Bras Farm* 84: 47-49.
- Fonseca FV, Melo MM, Silva J, Pereira GP, Dantas-Barros AM 2004. Extratos de *Curcuma longa* L. e *Kalanchoe brasiliensis* Camb. no tratamento local do envenenamento por *Bothrops alternatus*. *Rev Bras Farmacogn* 14(Supl. 1): 26-29.
- Funari CS, Ferro VO 2005. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Rev Bras Farmacogn* 15: 178-182.
- Hunskar S, Fasmer OB, Hole K 1985. The formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesia. *J Neurosci Meth* 14: 69076-69083.
- Hunskar S, Hole K 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 30: 103-114
- Jorge SSA 1980. *Algumas plantas medicinais de Cuiabá e arredores*. Cuiabá, 68p. Monografia de Especialização - Universidade Federal de Mato Grosso.
- Korolkovas A, Burckhalter JH 1982. *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 39-83.
- Koster R, Anderson M, De Debeer EJ 1959. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc* 18: 412-418.
- Martins DTO, Rao VS, Fonteles, M.C, Capelo LR 1982. Inibição de colinesterase pelo extrato hidro-alcoólico de *Kalanchoe brasiliensis* Camb. *Ciência e Cultura* 8: 420-426.
- Mattos PEO 2001. *Validação pré-clínica das atividades antinociceptiva, antiinflamatória, cicatrizante e antiespasmódica do latex de Croton urucurana Baillon (Sangra Dagua)*. Cuiabá, 131p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Mato Grosso.
- Mendonça, RC 2005. *Flora vascular do bioma cerrado*. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/recursosnaturais/levantamento/floravascular.pdf>. Acessado em 15 de março.
- Oliveira IS, Lima JCS, Silva RM, Martins DTO 2008. Triagem da atividade antibacteriana in vitro do látex e extratos de *Croton urucurana* Baillon. *Rev Bras Farmacogn* 18: 587-593.
- Saúde-Guimarães DA, Faria AR 2007. Substâncias da natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. *Rev Bras Farmacogn* 17: 455-465.
- Shibata M, Ohbubo T, Takahashi H, Inoki R 1989. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 38: 347-352.
- Silva MIG, Gondim APS, Nunes IFS, Sousa FCF 2006. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). *Rev Bras Farmacogn* 16: 455-462.
- Sneider W 1985. *Drug Discovery: the evolution of modern medicines*. Chichester. John Wiley, p. 1-14.
- Sousa FCF, Melo CTV, Citó MCO, Félix FHC, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Barbosa-Filho JM, Viana GSB 2008. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. *Rev Bras Farmacogn* 18: 642-654.
- Tjølsen A, Hole K 1997. Animals models of analgesia. In: Dickenson AH & Besson JM (org.) *The Pharmacology of pain (Handbook of Experimental Pharmacology series. v. 25)*. Germany: Springer-Verlag, p. 1-20.
- Veiga-Junior VF 2008. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Rev Bras Farmacogn* 18: 308-313.
- Vendruscolo GS, Rates SMK, Mentz LA 2005. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Farmacogn* 15: 361-372.
- Waller DP 1993. Methods in ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol* 38: 189-195.
- Whittle BA 1964. Release of a kinin by intraperitoneal injection of chemical agents in mice. *J Neuropharmacol* 3: 369-378.