



# Investigação das atividades antinociceptiva e antiedematogênica do extrato etanólico das folhas de *Joannesia princeps* Vellozo

Sousa O.V.<sup>1\*</sup>; Fioravante I.A.<sup>1</sup>; Del-Vechio-Vieira G.<sup>1</sup>; Caneschi C.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento Farmacêutico, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Martelos, CEP 36036-330, Juiz de Fora, MG, Brasil

Recebido 30/01/2009 / Aceito 01/07/2009

## RESUMO

O presente estudo investigou as atividades antinociceptiva e antiedematogênica do extrato etanólico das folhas de *J. princeps* através dos testes de contorções abdominais, formalina, placa quente e edema de pata induzido por carragenina. O extrato etanólico reduziu ( $p < 0,05$ ) as contorções abdominais (100 mg/kg =  $55,75 \pm 1,29$  e 200 mg/kg =  $47,75 \pm 1,35$ ) quando comparado ao grupo controle ( $67,25 \pm 1,51$ ). Ambas as fases do teste de formalina foram inibidas ( $p < 0,05$ ): 1ª fase (50 mg/kg =  $79,50 \pm 1,12$ ; 100 mg/kg =  $69,37 \pm 1,03$  e 200 mg/kg =  $56,75 \pm 1,95$ ) e 2ª fase (50 mg/kg =  $86,50 \pm 1,22$ ; 100 mg/kg =  $69,62 \pm 1,66$  e 200 mg/kg =  $49,37 \pm 1,50$ ). Após 90 min de tratamento, o limiar nociceptivo dos animais quando avaliados no modelo de placa quente foi aumentado de forma significativa com o extrato nas doses de 100 mg/kg ( $8,12 \pm 0,48$ ) e 200 mg/kg ( $10,25 \pm 0,45$ ) quando comparados com o grupo controle ( $6,62 \pm 0,46$ ). Após 3 h de aplicação da carragenina, a dose de 200 mg/kg ( $0,43 \pm 0,02$ ) reduziu o edema de pata em relação ao grupo controle ( $0,55 \pm 0,04$ ). Este efeito também foi observado nas doses de 100 mg/kg ( $0,52 \pm 0,04$ ) e 200 mg/kg ( $0,45 \pm 0,02$ ) após 4 h de experimento (controle =  $0,63 \pm 0,03$ ). Estes resultados sugerem que *J. princeps* pode constituir uma fonte de substâncias ativas com atividades antinociceptiva e antiedematogênica.

**Palavras-chave:** *Joannesia princeps*. Euphorbiaceae. Atividade antinociceptiva. Atividade antiedematogênica.

## INTRODUÇÃO

Plantas medicinais constituem uma das mais importantes fontes de substâncias ativas com potencial

terapêutico e são freqüentemente usadas para curar uma variedade de doenças no homem (Kamboj, 2000; Samy & Gopalakrishnakone, 2008). Em especial, o uso de plantas medicinais como agentes analgésico e antiinflamatório é uma prática comum e essas têm sido alvo de estudos recentes em modelos de contorções abdominais, formalina, placa quente e edema induzido por carragenina (Sousa et al., 2007b; Silvério et al., 2008). Além disso, a avaliação dos efeitos farmacológicos pode ser usada como estratégia para descobrir novos fármacos de origem vegetal (Patwardhan et al., 2004; Samy & Gopalakrishnakone, 2008).

A família Euphorbiaceae compreende cerca de 300 gêneros e 6000 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, ocorrem 70 gêneros com 1000 espécies difundidas em todos os tipos de vegetação (Souza & Lorenzi, 2005). Plantas desta família são empregadas na medicina popular para tratamento de inflamação, diabetes, úlceras, diarreia, rins, colesterol, distúrbios hepáticos e como estomáquica, antidispéptica e cicatrizante (Lorenzi & Matos, 2002).

*Joannesia princeps* Vellozo (Euphorbiaceae), popularmente conhecida como boleira e cutieira, é uma árvore encontrada nas regiões norte, nordeste e sudeste, principalmente em floresta pluvial de mata atlântica (Azevedo & Silva, 2006; Balbach, 1989; Lopes et al., 2002). Os frutos possuem 37% de óleo, sendo útil para fins medicinais e industriais (Chaves & Davide, 1996). Na medicina popular, esta planta é indicada como purgativo, para perturbações menstruais, febre perniciosa, antimicrobiano, sífilis, escrofulose, inchaço e inflamação (Sousa et al., 2007a; Balbach, 1989). O óleo das cascas da raiz é usado como laxante e o extrato das sementes exibe forte atividade anti-helmíntica (Sousa et al., 2007a). A atividade anti-helmíntica encontrada na planta foi atribuída a alcalóides isolados de diferentes partes da mesma (Achenbach & Benirschke, 1997). Além disto, neolignanais tais como isoamericanina A, americanol A, isoamericanol A e ( $\pm$ ) 3,3'-bisdemetilpinoresinol foram identificadas nas sementes (Waibel et al., 2003). Extratos das sementes exibiram atividades laxante e antibacteriana e foram

Autor correspondente: Orlando Vieira de Sousa - Departamento Farmacêutico - Faculdade de Farmácia e Bioquímica - Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF - Campus Universitário, Martelos - CEP: 36036-330 - Juiz de Fora - MG, Brasil - Telefone: (32) 2102-3819 - Fax: (32) 2102-3812 - E-mail: orlando.sousa@ufjf.edu.br

tóxicos quando avaliados no modelo de *A. salina* (Sousa et al., 2007a).

O uso etnomedicinal de *J. princeps*, em especial para inchaço e inflamação, ainda carece de validação farmacológica e clínica que o respaldem cientificamente. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo investigar as atividades antinociceptiva e antiedematogênica do extrato etanólico das folhas de *J. princeps* usando os testes de contorção abdominal, de formalina, da placa quente e do edema de pata induzido por carragenina em modelos de experimentação animal.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta do vegetal

*J. princeps* foi coletada na cidade de Nova Era, estado de Minas Gerais, em março de 2005. Uma exsicata foi identificada e depositada no Herbário Leopoldo Krieger da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) sob o nº 42053.

### Preparo do extrato

As folhas coletadas foram submetidas à secagem a 50 °C, sob ventilação forçada, com perda de aproximadamente 92% de umidade. O material botânico (430 g) foi triturado em moinho mecânico e pulverizado em tamise de malha 80. O extrato etanólico foi obtido por maceração estática durante três semanas com dez trocas de solvente (Cechinel Filho & Yunes, 1998). Após remoção do etanol por rotaevaporação, o extrato bruto foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO) 1% (v/v) em salina para avaliação das atividades farmacológicas.

### Prospecção fitoquímica do extrato etanólico

O extrato etanólico foi submetido a uma prospecção preliminar através de reações para detectar a presença das classes de constituintes do metabolismo secundário (Matos, 1997): flavonóides ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$  e  $\text{NaOH}$ ), taninos (acetato de chumbo, sais de cobre, sais de ferro, alcalóides e gelatina), cumarinas ( $\text{KOH}$ ), terpenóides e esteróides (Baljet, Kedde e Liebermann-Buchard), saponinas (índice de espuma), alcalóides (Dragendorff e Mayer) e antraquinonas (Borntraeger).

### Animais

Foram utilizados camundongos Swiss (25-30 g) e ratos Wistar (200-240 g) machos provenientes do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (47x34x18 cm) com ração e água *ad libitum* em temperatura ambiente ( $22\pm 2$  °C) durante três dias no ciclo claro/escuro de 12 horas (claro de 06:00 às 18:00 h).

12 horas antes da realização dos experimentos, os animais foram privados de alimentação. Os protocolos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal (CEEA) desta instituição (nº 005/2008-CEEA).

### Teste de contorções abdominais

O extrato etanólico (50, 100 e 200 mg/kg) das folhas de *J. princeps* foi administrado, por via oral (v.o.), em grupos de camundongos de oito animais cada (Koster et al., 1959; Collier et al., 1968). Após 1 h de tratamento, 10 mL/kg de ácido acético 0,6% foram administrados intraperitonealmente e o nº de contorções abdominais determinado entre 10 e 30 min após esse procedimento de forma cumulativa. O grupo controle (n = 8) recebeu 10 mL/kg de salina (v.o.). Indometacina (10 mg/kg, v.o.) foi o controle positivo (n = 8) do teste e serviu para validar o método, sendo administrada 1 h antes do ácido acético 0,6%.

### Teste da formalina

Injeção de 20 µL de formalina 2,5% (em salina estéril) foi aplicada no espaço subplantar da pata direita dos camundongos (n = 8) e a duração do tempo de reação foi determinada de 0 a 5 min (primeira fase) e 15 a 30 min (segunda fase) (Hunskar & Hole, 1987). O extrato etanólico de *J. princeps* foi administrado nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg (v.o.) 1 hora antes da aplicação da formalina. Os animais controle (n = 8) receberam 10 mL/kg de salina (v.o.). Morfina (1 mg/kg, subcutânea) foi usada como controle positivo do teste (n = 8) e serviu para validar o método, sendo administrada 1 h antes da formalina 2,5% (Shibata et al., 1989). A morfina age em ambas as fases neurogênica (primeira fase) e inflamatória (segunda fase).

### Teste da placa quente

Grupos de oito camundongos foram tratados com o extrato etanólico de *J. princeps* (50, 100 ou 200 mg/kg, v.o.; 0,1 mL/10 g) e salina (10 mL/kg). Os animais foram colocados em placa quente aquecida a  $55\pm 1$  °C (Eddy & Leimbach, 1953). As medidas foram realizadas nos tempos zero, 30, 60 e 90 min após administração do extrato através de saltos e lambida da pata. O limiar nociceptivo (cut-off) foi de 40 s. Em um grupo de animais (n = 8) procedeu-se a determinação do efeito do pré-tratamento com naloxona (1 mg/kg, s.c.) sobre a antinocicepção produzida pelo extrato (200 mg/kg, v.o.) e morfina (1 mg/kg, s.c.) que foi usada como controle positivo do teste e serviu para validar o método.

### Edema de pata induzido por carragenina

O edema de pata foi induzido pela injeção de 0,1 mL de carragenina (2% p/v) em salina estéril e administrada na região subplantar da pata direita de rato Wistar machos (n = 6). O extrato de *J. princeps* foi administrado (v.o.)

nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg 1 h antes da injeção de carragenina (Winter et al., 1962). O grupo controle recebeu 10 mL/kg de salina (v.o.). Na pata esquerda, usada como controle, foi injetada 0,1 mL de salina estéril. As medidas do edema foram realizadas nos tempos 1, 2, 3 e 4 horas após aplicação da carragenina e o volume deslocado foi medido pela diferença entre o edema das patas direita e esquerda. Indometacina (10 mg/kg, v.o.) foi usada como controle positivo do teste (n = 6) e serviu para validar o método, sendo administrada 1 h antes da aplicação da carragenina.

### Análise estatística

Os resultados foram demonstrados através da média  $\pm$  erro padrão. Análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Student Newman-Keuls foi utilizada para medir o grau de significância ( $p < 0,05$ ). O teste de contorções foi a média do número de contorções, no teste de formalina foi a média do tempo de reação (lambda da pata), o teste da placa quente foi a média do limiar nociceptivo sobre a placa quente e no teste de edema foi a média da diferença do volume deslocado.

## RESULTADOS

A prospecção fitoquímica indicou a presença de flavonóides, taninos, cumarinas, terpenóides, esteróides e alcalóides.

O extrato etanólico das folhas de *J. princeps* demonstrou atividades antinociceptiva e anti-edematogênica. As contorções abdominais foram reduzidas, significativamente ( $p < 0,001$ ), em 17,10 e 29,00% em relação ao controle, nas doses de 100 e 200 mg/kg, respectivamente (Tabela 1). Ambas as fases do processo doloroso induzido pela formalina (fase I e fase II) foram respectivamente inibidas pelo extrato nas doses de 50 mg/kg (79,50 $\pm$ 1,12; 86,50 $\pm$ 1,22), 100 mg/kg (69,37 $\pm$ 1,03; 69,62 $\pm$ 1,66) e 200 mg/kg (56,75 $\pm$ 1,95; 49,37 $\pm$ 1,50) quando comparado com o controle (84,37 $\pm$ 1,91; 91,87 $\pm$ 1,31) (Tabela 2).

Conforme mostra a Tabela 3, o extrato de *J. princeps* aumentou o limiar nociceptivo de camundongos expostos à placa quente. No tempo zero e 30 min, não houve efeito significativo quando comparado ao grupo controle. Após 60 min de tratamento, a dose de 200 mg/kg aumentou, significativamente ( $p < 0,05$ ), o limiar nociceptivo. As doses de 100 e 200 mg/kg ( $p < 0,05$  ou  $p < 0,001$ ) tiveram efeito significativo após 90 min da administração do extrato, aumentando o tempo de latência sobre a placa quente em 22,66 e 54,83% em relação ao grupo controle, respectivamente. A naloxona, um antagonista opióide, reduziu o efeito da morfina, mas não alterou totalmente o efeito antinociceptivo do extrato testado.

O efeito anti-edematogênico do extrato etanólico de *J. princeps* avaliado pelo o método do edema de pata induzido por carragenina é mostrado na Figura 1. A inibição

do edema foi observada a partir de 3 horas após aplicação de carragenina na dose de 200 mg/kg (0,43 $\pm$ 0,02; 21,82%;  $p < 0,05$ ). Após 4 h da injeção de carragenina, as doses de 100 mg/kg (0,52 $\pm$ 0,04;  $p < 0,05$ ) e 200 mg/kg (0,45 $\pm$ 0,02;  $p < 0,01$ ) reduziram o edema de pata em 17,46 e 28,57%, respectivamente. Nesse tempo, a indometacina reduziu o edema de pata em 33,33%.

Tabela 1. Efeito do extrato etanólico de *J. princeps* sobre as contorções abdominais induzidas por ácido acético (n = 8).

Grupos	Doses (mg/kg)	Número de Contorções	Inibição (%)
Controle	Salina	67,25 $\pm$ 1,51	-
	50	64,25 $\pm$ 1,78	4,46
Extrato Etanólico	100	55,75 $\pm$ 1,29***	17,1
	200	47,75 $\pm$ 1,35***	29
Indometacina	10	12,12 $\pm$ 0,79***	81,98

\*\*\* $p < 0,001$ . Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao controle.

Tabela 2. Efeito do extrato etanólico de *J. princeps* sobre o tempo de reação da lambda da pata induzido por formalina (n = 8).

Grupos	Doses (mg/kg)	Tempo de Reação (s)			
		1ª Fase (s)	Inibição (%)	2ª Fase (s)	Inibição (%)
Controle	Salina	84,37 $\pm$ 1,91	-	91,87 $\pm$ 1,31	-
	50	79,50 $\pm$ 1,12*	5,77	86,50 $\pm$ 1,22**	5,84
Extrato Etanólico	100	69,37 $\pm$ 1,03***	17,78	69,62 $\pm$ 1,66***	24,22
	200	56,75 $\pm$ 1,95***	32,74	49,37 $\pm$ 1,50***	46,26
Morfina	1	15,50 $\pm$ 1,08***	81,63	17,25 $\pm$ 1,33***	81,22

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao controle.

Tabela 3. Efeito do extrato etanólico de *J. princeps* sobre o tempo de latência de camundongos expostos à placa quente (n = 8).

Grupos	Doses (mg/kg)	Tempo de Latência (s)			
		Zero	30'	60'	90'
Controle	Salina	6,12 $\pm$ 0,40	6,62 $\pm$ 0,70	6,50 $\pm$ 0,68	6,62 $\pm$ 0,46
	50	6,12 $\pm$ 0,61	6,75 $\pm$ 0,60	7,00 $\pm$ 0,57	7,37 $\pm$ 0,42
Extrato Etanólico	100	6,37 $\pm$ 0,65	7,25 $\pm$ 0,59	7,12 $\pm$ 0,58	8,12 $\pm$ 0,48*
	200	6,37 $\pm$ 0,53	7,62 $\pm$ 0,56	8,62 $\pm$ 0,32*	10,25 $\pm$ 0,45***
Morfina	1	6,37 $\pm$ 0,62	11,62 $\pm$ 1,02**	14,25 $\pm$ 1,14***	18,12 $\pm$ 1,31***
Naloxona+ Morfina	1+1	6,50 $\pm$ 0,71	9,12 $\pm$ 0,48*	9,25 $\pm$ 0,49**	8,00 $\pm$ 0,53
Naloxona+ Extrato	1+200	6,37 $\pm$ 0,68	7,50 $\pm$ 0,32	8,37 $\pm$ 0,46*	8,25 $\pm$ 0,45*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao controle.

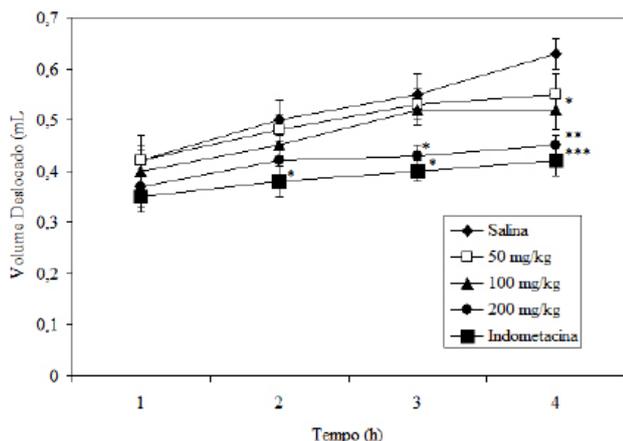


Figura 1. Efeito do extrato etanólico das folhas de *J. princeps* sobre o edema de pata induzido por carragenina (n = 6). \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao controle.

## DISCUSSÃO

A prospecção fitoquímica mostra que o extrato etanólico das folhas de *J. princeps* é rico em substâncias do metabolismo secundário. As classes do metabolismo evidenciadas podem justificar a presença de substâncias já identificadas na espécie (Achenbach & Benirschke, 1997; Waibel et al., 2003).

Com base nos resultados obtidos dos testes de contorções abdominais, formalina, placa quente e edema de pata, observa-se que o extrato etanólico das folhas de *J. princeps* possui efeito antinociceptivo sobre o sistema nervoso periférico e central. Os dados demonstram que o extrato reduziu as contorções abdominais, sugerindo a inibição da síntese de prostaglandinas pela via da ciclooxigenase, pois a indometacina (controle positivo do teste) tem como mecanismo de ação a inibição desta enzima (Duarte et al., 1992). Além disso, o efeito central e periférico foi demonstrado através de uma resposta bifásica através do modelo de nocicepção induzido por formalina (Hunnskaar & Hole, 1987). A primeira fase (0 a 5 min) corresponde à etapa neurogênica onde ocorre um intenso processo doloroso pela ativação das vias nociceptivas, enquanto os mediadores da inflamação e a inflamação são produzidos após 15 minutos de aplicação da formalina (segunda fase) (Hunnskaar & Hole, 1987; Shibata et al., 1989). Segundo Shibata et al. (1989), a substância P e a bradicinina participam como mediadores da 1ª fase, enquanto histamina, serotonina, prostaglandina e bradicinina estão envolvidas na resposta nociceptiva da segunda fase. A ação central foi confirmada no teste da placa quente (100 e 200 mg/kg), mostrando que o efeito máximo é alcançado após 90 minutos. Este teste é considerado sensível a fármacos que atuam em nível supraespinal de modulação da resposta dolorosa (Yaksh & Rudy, 1977), sugerindo uma ação modulatória do extrato. Pela análise

dos dados observa-se, também, que a ação antinociceptiva do extrato não depende totalmente do sistema opióide, pois o tratamento com naloxona não reverteu completamente o efeito produzido (Sousa et al., 2007; Silvério et al., 2008). O teste de algesia induzida por formalina também indicou uma possível atividade antiedematogênica, pois a segunda fase foi reduzida a partir de 50 mg/kg.

A atividade antiedematogênica foi confirmada pelo edema de pata induzido por carragenina em ratos, um modelo largamente empregado para estudar substâncias antiinflamatórias. A carragenina induz o edema de pata resultando na liberação de mediadores tais como histamina, serotonina, bradicinina, substância P e fator de agregação plaquetária, bem as prostaglandinas via ciclooxigenase (Di Rosa et al., 1971; Seibert et al., 1994; Nantel et al., 1999; Stochla & Maslinski 1982; Hwang et al., 1986; De Campos et al., 1996; Gilligan et al., 1994). No presente estudo, o tratamento oral com o extrato de *J. princeps* inibiu significativamente o edema de pata. Esta evidência sugere que as ações antiedematogênicas do extrato etanólico de *J. princeps* estão relacionadas à inibição de um ou mais vias de sinalização intracelulares envolvidas nos efeitos desses mediadores.

Atividades antinociceptiva e antiedematogênica encontradas neste estudo também têm sido descritas em extratos de plantas pertencentes à família Euphorbiaceae (Nardi et al., 2006; Perazzo et al., 2007; Rocha et al., 2008; Magaji et al., 2008). Como se trata de um extrato bruto obtido por maceração estática, que pode conter substâncias apolares e polares (Cechinel Filho & Yunes, 1998), é possível que substâncias similares possam ser responsáveis por essas propriedades haja visto que flavonóides, taninos, cumarinas, terpenóides, esteróides e alcalóides foram detectados no extrato etanólico de *J. princeps*. Atividade antiinflamatória tem sido atribuída a substâncias flavonoídicas (Kim et al., 2004) e terpenoídicas (Beirith et al., 1999; Perazzo et al., 2007; Costa et al., 2007), o que pode justificar a atividade antinociceptiva de *J. princeps*. Baseado nas classes de substâncias detectadas, mecanismos de ação podem ser sugeridos para explicar as atividades observadas. Por exemplo, flavonóides são potentes inibidores da enzima óxido nítrico sintase tipo 2 responsável pela na síntese do óxido nítrico (ON) (Olszanecki et al., 2002) que indiretamente bloqueiam as vias da ciclooxigenase e/ou lipoxigenase (Robak et al., 1998) e da proteína quinase C e L-arginina/ON (Meotti et al., 2005). Essas vias têm sido implicadas em uma série de eventos moleculares envolvidos nas atividades antinociceptiva (Machelska et al., 1997) e antiinflamatória (Kim et al., 2004). A associação entre a liberação de ON das células endoteliais, a habilidade de flavonóides em induzir vasodilatação e a importância da vasodilatação nos mecanismos antinociceptivo e antiinflamatório têm sido descritos na literatura (Naseri et al., 2005; Chen & Pace-Asciak, 1996). Além disso, os flavonóides são capazes

de inibir a fosfolipase A2 e a fosfolipase C, enzimas importantes da cascada de mediadores dos processos inflamatórios (Middleton et al., 2000). Por outro lado, a atividade antiinflamatória pode estar associada ao efeito inibitório de terpenóides sobre o fator nuclear  $\kappa$ B (Nam, 2006). Saponina terpenoídica tem também exercido atividade antinociceptiva via modulação dos receptores do GABA<sub>A</sub>, NMDA, não-NMDA, serotonina e  $\alpha$ 2-adrenérgico ao nível da medula espinhal, o que pode justificar o efeito central do extrato etanólico de *J. Princeps* (Suh et al., 1996; Suh et al., 2000).

Portanto, os resultados obtidos no presente estudo corroboram para o emprego de *J. princeps* na medicina popular visto que o extrato etanólico das folhas possui efeitos antinociceptivo e antiedematogênico, sugerindo suas potencialidades para fins terapêuticos. Entretanto, novos estudos necessitam ser realizados para garantir seu uso seguro.

## AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos a FAPEMIG e a UFJF pelo apoio financeiro.

## ABSTRACT

*Investigation of antinociceptive and anti-edematogenic activities of an ethanol extract of the leaves of Joannesia princeps Vellozo*

**The antinociceptive and anti-edematogenic activities of ethanol extract of *Joannesia princeps* leaves were investigated in male rats. The responses tested were acetic acid writhing, paw licking induced by formalin, hot plate and carrageenan-induced paw edema. The ethanol extract reduced ( $p < 0.05$ ) the abdominal contortions (100 mg/kg =  $55.75 \pm 1.29$  and 200 mg/kg =  $47.75 \pm 1.35$ ) in comparison with the control group ( $67.25 \pm 1.51$ ). Both phases of paw lick were inhibited ( $p < 0.05$ ): 1<sup>st</sup> phase (50 mg/kg =  $79.50 \pm 1.12$ ; 100 mg/kg =  $69.37 \pm 1.03$ ; 200 mg/kg =  $56.75 \pm 1.95$ ; controls  $84.37 \pm 1.91$ ) and 2<sup>nd</sup> phase (50 mg/kg =  $86.50 \pm 1.22$ ; 100 mg/kg =  $69.62 \pm 1.66$ ; 200 mg/kg =  $49.37 \pm 1.50$ ; controls  $91.87 \pm 1.31$ ). After 90 min of treatment, the reaction time on the hot plate increased at the doses 100 mg/kg ( $8.12 \pm 0.48$ ) and 200 mg/kg ( $10.25 \pm 0.45$ ), compared to the control group ( $6.62 \pm 0.46$ ). After 3 h of application of carrageenan, a dose of 200 mg/kg ( $0.43 \pm 0.02$ ) inhibited the paw edema, compared to the control group ( $0.55 \pm 0.04$ ). This effect was also observed at doses of 100 mg/kg ( $0.52 \pm 0.04$ ) and 200 mg/kg ( $0.45 \pm 0.02$ ) after 4 h of the experiment (control =  $0.63 \pm 0.03$ ). These results suggest that the Brazilian arara-nut tree, *J. princeps*,**

**could constitute a source of active substances with antinociceptive and anti-edematogenic activities and, after further tests, may help to validate the use of this plant in popular medicine.**

**Keywords:** *Joannesia princeps*. Euphorbiaceae. Antinociceptive activity. Anti-edematogenic activity.

## REFERÊNCIAS

Achenbach H, Benirschke G. Joannesialactone and other compounds from *Joannesia princeps*. *Phytochemistry* 1997; 45:149-57.

Azevedo SKS, Silva IM. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em mercados e feiras livres no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *Acta Bot Bras.* 2006; 20:185-94.

Balbach A. A flora nacional na medicina doméstica. 17<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Edificação do Lar; 1989. 919p.

Beirith A, Santos ARS, Calixto JB, Hess SC, Messana I, Ferrari F, Yunes RA. Study of the antinociceptive action of the ethanolic extract and the triterpene 24-hydroxytormentonic acid isolated from the stem bark of *Ocotea suaveolens*. *Planta Med.* 1999; 65:50-5.

Cechinel Filho V, Yunes RA. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Quim Nova* 1998; 21:99-105.

Chaves MMF, Davide AC. Caracterização morfológica de frutos, sementes e plântulas de *Joannesia princeps* Vell. – Euphorbiaceae. *Rev Bras Sementes* 1996; 18:208-13.

Chen CK, Pace-Asciak CR. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol.* 1996; 27:363-6.

Collier HDJ, Dinnin LC, Johnson CA, Schneider C. The abdominal response and its suppression by analgesic drug in the mouse. *Br J Pharmacol Chemother.* 1968; 32:295-310.

Costa MP, Magalhães NSS, Gomes FES, Maciel MAM. Uma revisão das atividades biológicas da trans-desidrocrotolina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. *Rev Bras Farmacogn.* 2007; 17:275-86.

De Campos RO, Alves RV, Kyle DJ, Chakravarty S, Mavunkel BJ, Calixto JB. Antioedematogenic and antinociceptive actions of NPC 18521, a novel bradykinin B2 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 1996; 316:277-86.

Di Rosa M, Giroud PP, Willoughby DA. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol.* 1971; 104:15-29.

Duarte IDG, Ferreira-Alves DL, Nakamura-Craig M. Possible participation of endogenous opioid peptides on the mechanism involved in analgesia by vouacapan. *Life Sci.* 1992; 50:891-7.

- Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1953;107:385-93.
- Gilligan JP, Lovato SJ, Erion MD, Jeng AY. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. *Inflammation* 1994; 18:285-92.
- Hunskar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 1987; 30:103-4.
- Hwang SB, Lam MH, Li CL, Shen TY. Release of platelet activation factor and its involvement in the first phase of carrageenin-induced rat foot edema. *Eur J Pharmacol.* 1986: 120:33-41.
- Kamboj VP. Herbal medicine. *Curr Sci.* 2000; 78:35-9.
- Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Antiinflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J Pharmacol Sci.* 2004; 96:229-45.
- Koster R, Anderson M, Beer EJ. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc.* 1959; 18:412.
- Lopes WP, Silva AF, Souza AL, Meira Neto JAA. Estrutura fitossociológica de um trecho de vegetação arbórea no parque estadual do Rio Doce - Minas Gerais, Brasil. *Acta Bot Bras.* 2002; 16:443-56.
- Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil – nativas e exóticas. Nova Odessa (SP): Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda; 2002. 512p.
- Machelska H, Labuz D, Przewlocki R, Przewlocka B. Inhibition of nitric oxide synthase enhances antinociception mediated by mu, delta and kappa opioid receptors in acute and prolonged pain in the rat spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 282: 977-84.
- Magaji MG, Anuka JA, Abdu-Aguye I, Yaro AH, Hussaini IM. Preliminary studies on anti-inflammatory and analgesic activities of *Securinega virosa* (Euphorbiaceae) in experimental animal models. *J Med Plant Res.* 2008; 2:39-44.
- Matos FJA. Introdução à fitoquímica experimental. Fortaleza: Edições UFC; 1997. 141p.
- Meotti FC, Luiz AP, Pizzolatti MG, Kassuya CAL, Calixto JB, Santos ARS. Analysis of the antinociceptive effect of the flavonoid myricitrin. Evidence for a role of the L-argininenitric oxide and protein kinase C pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 316:789-96.
- Middleton EJr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000; 52:673-751.
- Nam NH. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. *Mini Rev Med Chem.* 2006; 6:945-51.
- Nantel F, Denis D, Gordon R, Northey A, Cirino M, Metters KM, Chan CC. Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *Br J Pharmacol.* 1999; 128:853-9.
- Nardi GM, DalBó S, Monache FD, Pizzolatti MG, Ribeiro-Valle RM. Antinociceptive effect of *Croton celtidifolius* Baill (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol.* 2006; 107:73-8.
- Naseri MKG, Hamidi MN, Heidari A. Vasorelaxatory effect of *Vitis vinifera* extract on rat aorta. *Iran J Pharm Sci.* 2005; 2:93-9.
- Olszanecki R, Gębska A, Kozlovski VI, Gryglewski RJ. Flavonoids and nitric oxide synthase. *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53:571-84.
- Patwardhan B, Vaidya ADB, Chorghade M. Ayurved and natural products drug discovery. *Curr Sci.* 2004; 86:789-99.
- Perazzo FF, Carvalho JCT, Rodrigues M, Morais EK, Maciel MAM. Comparative anti-inflammatory and antinociceptive effects of terpenoids and an aqueous extract obtained from *Croton cajucara* Benth. *Rev Bras Farmacogn.* 2007; 17:521-8.
- Robak J, Shridi F, Wolbis M, Krolikowska M. Screening of the influence of flavonoids on lipoxygenase and cyclooxygenase activity, as well as on nonenzymic lipid oxidation. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1998; 40:451-8.
- Rocha FF, Neves EMN, Costa EA, Matos LG, Müller AH, Guilhon GMSP, Cortes WS, Vanderlinde FA. Evaluation of antinociceptive and antiinflammatory effects of *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). *Rev Bras Farmacogn.* 2008; 18:344-9.
- Samy RP, Gopalakrishnakone P. Therapeutic potential of plants as anti-microbials for drug discovery. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5:1-12.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 54:7-10.
- Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989; 38:347-52.
- Silvério MS, Sousa OV, Del-Vechio-Vieira G, Miranda MA, Matheus FC, Kaplan MAC. Propriedades farmacológicas do extrato etanólico de *Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch (Asteraceae). *Rev Bras Farmacogn.* 2008; 18:430-5.
- Sousa OV, Fioravante IA, Yamamoto CH, Alves MS, Del-Vechio-Vieira G, Araújo ALA. Propriedades biológicas das sementes de *Joannesia princeps* Vellozo. *HU Rev.* 2007a; 33:23-7.
- Sousa OV, Del-Vechio-Vieira G, Almeida BH, Miranda

MA, Filgueiras RC, Campos AC, Silvério MS. Efeitos farmacológicos e toxicológicos do extrato de *Posoqueria acutifolia* Mart. (Rubiaceae) em roedores. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007b; 28:51-6.

Souza VC, Lorenzi H. Botânica sistemática – guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda; 2005. 640p.

Stochla K, Maslinski S. Carrageenan-induced oedema in the rat paw-histamine participation. *Agents Actions* 1982; 12:201–2.

Suh HW, Song DK, Son KH, Wie MB, Lee KH, Jung KY, Do JC, Kim YH. Antinociceptive mechanisms of dipsacus saponin C administered intracerebroventricularly in the mouse. *Gen Pharmacol.* 1996; 27:1167–72.

Suh HW, Song DK, Huh SO, Son KH, Kim YH. Antinociceptive mechanisms of Dipsacus saponin C administered intrathecally in mice. *J Ethnopharmacol.* 2000; 71:211-8.

Waibel R, Benirschke G, Benirschke M, Achenbach H. Sesquiterpeneolignans and other constituents from the seeds of *Joannesia princeps*. *Phytochemistry* 2003; 62:805-11.

Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med USA* 1962; 111:544-7.

Yaksh TL, Rudy TA. Studies on direct spinal action of narcotics in production of analgesia in rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977; 202: 411-28.

