



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

SYNARA CAVALCANTE LOPES

**ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DA MANGIFERINA, UMA
GLICOSILXANTONA ISOLADA DE *MANGIFERA INDICA* L., EM
CAMUNDONGOS**

FORTALEZA-CE

2012

SYNARA CAVALCANTE LOPES

**ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DA MANGIFERINA, UMA
GLICOSILXANTONA ISOLADA DE *MANGIFERA INDICA* L., EM
CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Farmacologia
da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador (a):

Prof^a. Dra. Flávia Almeida Santos

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

L855a Lopes, Synara Cavalcante.

Atividade antinociceptiva da mangiferina, uma glicosilxantona isolada de *Mangifera indica* L., em camundongos / Synara Cavalcante Lopes. – 2012.
99 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2012.

Orientação: Prof. Dra. Flávia Almeida Santos.

1. Nociceptividade. 2. Receptores Opioides. 3. Canais de Potássio. 4. Adenosina I.
Título.

CDD 615.1

SYNARA CAVALCANTE LOPES

**ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DA MANGIFERINA, UMA
GLICOSILXANTONA ISOLADA DE *MANGIFERA INDICA* L., EM
CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará como requisito
parcial para obtenção do título de
Mestre em Farmacologia

Aprovada em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Flávia Almeida Santos (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Nylane Maria Nunes Alencar

Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Juvenia Bezerra Fontenele

Universidade Federal do Ceará

A **Deus**, na **Santíssima Trindade**, que me deu a vida, saúde e entusiasmo
para a realização deste trabalho.

À **Maria**, pela sua doce intercessão.

Aos meus pais, **Alberto Magno Vieira Lopes e Cecília de Fátima
Cavalcante Lopes**, pelo amor, dedicação e apoio incondicionais.

Aos meus irmãos, **Karina e Victor**, pelo amor e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Flávia Almeida Santos, pela oportunidade, orientação e confiança.

Ao Prof. Dr. Vietla Satyanarayana Rao, pela contribuição fundamental neste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan, pelo fornecimento e análise da mangiferina utilizada na pesquisa.

À Profa. Dra. Nylane Maria Nunes Alencar e à Profa. Dra. Juvenia Bezerra Fontenele, pela participação na banca examinadora.

Aos meus amigos e familiares, pelas orações e pela torcida durante esta fase.

À doutoranda Talita Morais, pela ajuda no desenvolvimento desta pesquisa e pela amizade.

Aos pós-graduandos do LPN, Karine Carvalho, Tiago Melo, Patrícia Rodrigues, e Daniel Coimbra, pela amizade e por todas as contribuições.

Aos alunos de iniciação científica do LPN, Bruno Rodrigues, Ana Virgínia, Ítalo Bomfim, Carlos Almi, Solimar Portela e Karina Moura, pela amizade e por todas as contribuições.

Às técnicas de laboratório do LPN, Marta Braga, Nízia Rodrigues e Agueina Rocha, pela amizade e por todas as contribuições.

Aos colegas de pós-graduação, pelos momentos de descontração e pelas contribuições intelectuais.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pelo apoio indispensável.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

E a todos que de forma direta ou indireta colaboraram no desenvolvimento desta pesquisa.

***"Aplica teu coração ao ensino e teus
ouvidos às palavras que trazem conhecimento".***

Provérbios 23, 12

RESUMO

A mangiferina é o principal constituinte das folhas e casca do caule da *Mangifera indica* L. (Anacardiaceae), e possui várias atividades como antioxidante, imunomodulatória e antiinflamatória. Este trabalho avaliou o efeito da mangiferina, isolada de *Mangifera indica*, em modelos de nocicepção química (teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina e teste da capsaicina) e térmica (teste da placa quente e teste de imersão da cauda) em camundongos Swiss machos. Foi investigada a participação do sistema opióide, canais TRP e TRPV1, óxido nítrico e adenosina no mecanismo de ação da mangiferina. A administração de mangiferina (30 e 100 mg/kg, v.o.) e morfina (5 mg/kg, s.c.) reduziu significativamente ($p < 0,05$) o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em 65, 83 e 100%, respectivamente. A naloxona antagonizou o efeito antinociceptivo da morfina e da mangiferina (30mg/kg). Assim como a morfina (5 mg/kg, s.c.), a mangiferina (100 mg/kg, v.o.) demonstrou atividade antinociceptiva nas duas fases do teste da formalina, enquanto a dose de 30 mg/kg v.o., demonstrou efeito apenas na segunda fase do teste. A naloxona antagonizou o efeito antinociceptivo da morfina e da mangiferina (100mg/kg), nas duas fases do teste. A mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) e a morfina (5 mg/kg, s.c.) mostraram atividade antinociceptiva significativa no teste da capsaicina, reduzindo a nocicepção em 44, 50, 61 e 100% respectivamente. A naloxona antagonizou o efeito antinociceptivo da morfina e da mangiferina (30mg/kg) no teste da capsaicina. No modelo da capsaicina, o pré-tratamento com naloxonazina (30 mg/kg), vermelho de rutênio (3 mg/kg, s.c.), capsazepina (5 mg/kg, i.p.) e L-NAME (20 mg/kg, i.p.) demonstrou que não há envolvimento do receptor μ -opióide, canais TRP, canais TRPV1 e óxido nítrico, respectivamente na ação da mangiferina. O pré-tratamento com glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) e 8-fenilteofilina (8 mg/kg, i.p.) apontou para a participação de canais de potássio e de receptores de adenosina no mecanismo de ação da mangiferina. Nos testes da placa quente e imersão da cauda, a mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg) não apresentou efeito antinociceptivo. Os resultados sugerem que a mangiferina exerce atividade antinociceptiva aguda através de um mecanismo de ação periférico com envolvimento do sistema opióide, canais de potássio e receptores de adenosina. Mecanismos complementares incluindo supressão de mediadores inflamatórios podem estar envolvidos.

Palavras-chave: *Mangifera indica*, Mangiferina, Antinocicepção, Sistema Opióide, Canais de potássio, Adenosina.

ABSTRACT

The mangiferin is the major constituent of the leaves and bark of the *Mangifera indica* L. and has various activities such as antioxidant, immunomodulatory and antiinflammatory properties. This study evaluated the effect of mangiferin, isolated from *M. indica*, in models of chemical nociception (writhing test induced by acetic acid, formalin test and capsaicin test) and thermal (hot plate test and tail immersion test) in Swiss mice males. We investigated the involvement of the opioid system, TRPV1 and TRP channels, nitric oxide and adenosine receptors in the mechanism of action of mangiferin. Administration of mangiferin (30 and 100 mg/kg, p.o.) and morphine (5 mg/kg, s.c.) significantly reduced ($p < 0.05$) the number of writhing induced by acetic acid in 65, 83 and 100%, respectively. Naloxone antagonized the antinociceptive effect of morphine and mangiferin (30mg/kg). Like morphine (5 mg/kg, s.c.), mangiferin (100 mg/kg, p.o.) showed antinociceptive activity in both phases of the formalin test, while the dose of 30 mg/kg p.o. showed effect only on the second test phase. Naloxone antagonized the antinociceptive effect of morphine and mangiferin (100mg/kg) in both phases of the test. The mangiferin (10, 30 and 100 mg/kg, p.o.) and morphine (5 mg/kg, s.c.) showed significant antinociceptive activity in the caspaicin test, reducing nociception at 44, 50, 61 and 100% respectively. Naloxone antagonized the antinociceptive effect of morphine and mangiferin (30mg/kg) in capsaicin test. In capsaicin test pretreatment with naloxonazine (30 mg/kg), ruthenium red (3 mg/kg, s.c.), capsazepine (5 mg/kg, i.p.) and L-NAME (20 mg/kg, i.p.) showed no involvement of μ -opioid receptor, TRP channels, TRPV1 channels and nitric oxide, respectively in the action of mangiferin. Pretreatment with glibenclamide (5 mg/kg, i.p.) and 8-fenilteofilina (8 mg/kg, i.p.) pointed towards the involvement of potassium channels and adenosine receptors in the mechanism of action of mangiferin. In the hot plate test and tail immersion, the mangiferin (10, 30 and 100 mg/kg) showed no antinociceptive effect. The results suggest that mangiferin exerts acute antinociceptive activity through a peripheral mechanism of action involving opioid system, potassium channels and adenosine receptors. Complementary mechanisms including suppression of inflammatory mediators may be involved.

Keywords: *Mangifera indica*, Mangiferin, Antinociception, Opioid System, Potassium channels, Adenosine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Via aferente primária e suas conexões no corno dorsal da medula espinhal.....	24
Figura 2 - Circuitos da dor	26
Figura 3 - Analgesia mediada por receptor opióide nos terminais periféricos dos neurônios sensoriais primários.....	31
Figura 4 - <i>Mangifera indica</i> L. (mangueira).....	35
Figura 5 - Folhas, fruto e flores de <i>Mangifera indica</i> L. (mangueira).....	36
Figura 6 - Dibenzo-y-pirona.....	37
Figura 7 - Estrutura química da Mangiferina.....	38
Gráfico 1 - Efeito da mangiferina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos.....	53
Gráfico 2 - Efeito da mangiferina no teste da formalina em camundongos....	57
Gráfico 3 - Efeito da mangiferina no teste da capsaicina em camundongos..	59
Gráfico 4 - Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	60
Gráfico 5 - Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	63
Gráfico 6 - Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	64
Gráfico 7 - Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	65
Gráfico 8 - Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	67
Gráfico 9 - Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	68
Gráfico 10 - Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito da mangiferina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos.....	53
Tabela 2 - Efeito da mangiferina no teste da formalina em camundongos.....	56
Tabela 3 - Efeito da mangiferina no teste da capsaicina em camundongos...	59
Tabela 4 - Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	60
Tabela 5 - Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	62
Tabela 6 - Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	64
Tabela 7 - Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	66
Tabela 8 - Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	67
Tabela 9 - Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	68
Tabela 10 - Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....	70
Tabela 11 - Efeito da mangiferina no teste da placa quente em camundongos	71
Tabela 12 - Efeito da mangiferina no teste de imersão da cauda em camundongos.....	73
Tabela 13 - Efeito da mangiferina no teste do campo aberto em camundongos.....	73
Tabela 14 - Efeito da mangiferina no teste do rota-rod em camundongos.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASICs	Canais Iônicos Sensíveis ao Ácido
ATP	Adenosina Trisfosfato
CEPA	Comissão de Ética em Pesquisa Animal
CGPR	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
COX	Ciclooxigenase
CPA	Área Cinzenta Periaquedutal
EPM	Erro Padrão da Média
et al.	e outros
G	Gramma
H	Hora
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
IL-1 β	Interleucina -1 beta
IL-6	Interleucina – 6
IL-8	Interleucina – 8
iNOS	Óxido Nítrico Sintase induzida
i.p.	Via intraperitoneal
Kg	Quilograma
LT	Leucotrienos
MAPK	<i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
Mg	Miligrama
MGF	Mangiferina
Min	Minutos
mL	Mililitros
NF-kB	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NO	Óxido Nítrico
P	Nível de significância
PG	Prostaglandina

PGE ₂	Prostaglandina da série E ₂
pH	Potencial de hidrogênio
PLA ₂	Fosfolipase A ₂
PLC	Fosfolipase C
PKA	Proteína Quinase A
PKC	Proteína Quinase C
s.c.	Via subcutânea
SBED	Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	<i>Tumoral Necrosis Factor alpha</i>
TRP	<i>Transient Receptor Potential</i>
TRPA1	<i>Transient Receptor Potential Anquirin 1</i>
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
v.o.	Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

±	Mais ou menos
<	Menor
%	Porcentagem
®	Marca registrada
°C	Grau centígrado
µL	Microlitro
µg	Micrograma
Δ	Delta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Plantas medicinais.....	18
1.2	Dor e nocicepção.....	19
1.2.1	<i>Classificação da dor</i>	20
1.2.2	<i>Mecanismos da dor</i>	22
1.2.3	<i>Receptores de Potencial Transitório (TRP)</i>	27
1.2.4	<i>Receptores de Potencial Transitório subtipo vanilóide 1 (TRPV1)</i>	27
1.2.5	<i>Óxido nítrico</i>	28
1.2.6	<i>Sistema opióide</i>	29
1.2.7	<i>Adenosina</i>	32
1.3	<i>Mangifera indica</i> Linn.	33
1.4	Mangiferina.....	37
2	OBJETIVOS.....	41
2.1	Objetivo geral.....	41
2.2	Objetivos específicos.....	41
3	MATERIAIS.....	43
3.1	Material botânico.....	43
3.2	Animais experimentais.....	43
3.3	Aparelhos.....	43
3.4	Drogas e reagentes.....	44
4	MÉTODOS.....	45
4.1	Obtenção da mangiferina.....	45
4.2	Avaliação da atividade antinociceptiva.....	45
4.2.1	<i>Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos</i>	45
4.2.2	<i>Teste da formalina em camundongos</i>	46
4.2.3	<i>Teste da capsaicina em camundongos</i>	46
4.2.4	<i>Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos</i>	47

4.2.5	<i>Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	47
4.2.6	<i>Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	47
4.2.7	<i>Envolvimento do sistema opióide no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	48
4.2.8	<i>Envolvimento do receptor opióide μ no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	48
4.2.9	<i>Envolvimento dos canais de potássio no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	48
4.2.10	<i>Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	49
4.2.11	<i>Teste da placa quente.....</i>	49
4.2.12	<i>Teste de imersão da cauda.....</i>	49
4.2.13	<i>Teste do campo aberto</i>	50
4.2.14	<i>Teste do rota-rod.....</i>	50
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
6	RESULTADOS.....	52
6.1	Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.....	52
6.2	Teste da formalina em camundongos.....	55
6.3	Teste da capsaicina em camundongos.....	58
6.3.1	<i>Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	58
6.3.2	<i>Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	61
6.3.3	<i>Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	61
6.3.4	<i>Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	65

6.3.5	<i>Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	65
6.3.6	<i>Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	65
6.3.7	<i>Envolvimento dos receptores da adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.....</i>	69
6.4	Teste da placa quente em camundongos.....	69
6.5	Teste de imersão da cauda em camundongos.....	72
6.6	Teste do campo aberto.....	72
6.7	Teste do rota-rod.....	72
7	DISCUSSÃO.....	75
8	CONCLUSÕES.....	84
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

1 INTRODUÇÃO

1.1 Plantas medicinais

Plantas medicinais são espécies vegetais, cultivadas ou não, utilizadas com propósitos terapêuticos (ANVISA, 2010). Foi através da observação e da experimentação pelos povos primitivos que as propriedades terapêuticas de determinadas plantas foram sendo descobertas e propagadas de geração em geração, fazendo parte da cultura popular (TUROLLA, 2004).

No Brasil, o uso de plantas medicinais pela população indígena já havia sido descrito pelos descobridores portugueses em meados do século XVI. O conhecimento popular das plantas medicinais no tratamento de diversas patologias perpetuou-se por várias gerações e ainda é bastante difundido no país (PETROVICK *et al.*, 1999).

As observações populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação dos efeitos medicinais que produzem, apesar de, muitas vezes, não terem seus constituintes químicos conhecidos. Desse modo, usuários de plantas medicinais de todo o mundo mantêm o seu consumo, tornando válidas as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos. Este tipo de cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares, como por exemplo botânica, farmacologia e fitoquímica (MACIEL *et al.*, 2002).

As pesquisas envolvem investigações da medicina tradicional e popular (etnobotânica); isolamento, purificação e caracterização de princípios ativos (química orgânica; fitoquímica); investigação farmacológica de extratos e dos constituintes químicos isolados (farmacologia); transformações químicas de princípios ativos (química orgânica sintética); estudo da relação estrutura/atividade e dos mecanismos de ação dos princípios ativos (química medicinal e farmacológica) e finalmente a operação de formulações para a produção de fitoterápicos. A integração destas áreas na pesquisa de plantas

medicinais conduz a um caminho promissor e eficaz para descobertas de novos medicamentos (MACIEL *et al.*, 2002).

Os produtos naturais em geral desempenham importante papel na descoberta de drogas para o tratamento de doenças humanas (NEWMAN; CRAGG, 2012). As plantas medicinais possuem papel importante na pesquisa farmacológica, não apenas pela utilização direta de seus constituintes como agentes terapêuticos, mas como precursores na síntese de novas drogas e de compostos farmacologicamente ativos (TUROLLA, 2004).

A descoberta de muitos medicamentos foi possível através do uso de plantas medicinais, como, por exemplo, os glicosídeos cardiotônicos obtidos da *Digitalis purpurea* L. e *Digitalis lanata* Ehr, usados para insuficiência cardíaca; o ópio, cujo componente majoritário é a morfina, é extraído da *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae); os alcalóides vimblastina e vincristina, isolados de *Catharanthus roseus* G., e a atropina obtida a partir de *Atropa belladonna* (NEWMAN *et al.*, 2003; FOGLIO *et al.*, 2006).

Nesse contexto, as plantas medicinais e os compostos isolados a partir delas, apresentam grande importância como agentes terapêuticos. Sua utilização na medicina popular leva a investigações científicas a partir das quais elas podem ou não, serem consideradas seguras para o uso medicinal.

1.2 Dor e nocicepção

A dor está ligada ao homem desde os primórdios da humanidade e continua sendo uma grande preocupação. Desde os tempos mais remotos, conforme sugerem alguns registros gráficos da pré-história e de documentos escritos posteriormente, o homem sempre procurou esclarecer as razões que justificassem a ocorrência de dor e os procedimentos destinados ao seu controle (SBED, 2012).

A dor afeta diversos domínios da qualidade de vida humana, primariamente os físicos e emocionais, e seu efeito depende da sua extensão, duração e intensidade (NIV; KREITLER, 2001). O significado que tem sido

atribuído à dor varia com as crenças e valores de cada povo, mas é indubitavelmente uma das principais fontes de sofrimento para quem a vivencia (BIDARRA, 2010).

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) a define como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em função de tal dano. Tal definição evita que a dor seja necessariamente subordinada a um estímulo (IASP, 1994). A dor é um resultado subjetivo da nocicepção, a qual é definida como mecanismos neurais de codificação e processamento do estímulo nocivo (SCHAIBLE; RICHTER, 2004; LOESER; TREEDE, 2008).

A dor está presente como sintoma em muitas desordens clínicas, afetando uma grande parcela da população e sendo prejudicial à boa qualidade de vida. Segundo a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), a dor afeta pelo menos 30% dos indivíduos durante algum momento da sua vida e em 10 a 40% deles, tem duração superior a um dia. Não existem dados estatísticos oficiais sobre a dor no Brasil, mas a sua ocorrência tem aumentado nos últimos anos, constituindo a causa principal de sofrimento e incapacitação para o trabalho e ocasionando graves consequências psicossociais e econômicas (SBED, 2012).

1.2.1 Classificação da dor

Segundo Wolf (2000), existem vários tipos diferentes de dor, que possuem diferentes mecanismos e funções biológicas. A sensação desagradável de dor, desconforto ou aflição age de duas maneiras principais: a primeira, é uma resposta útil do organismo, um sistema de alerta rápido que promove a sobrevivência à um ambiente perigoso, e a segunda, é uma expressão de mudança patológica no sistema nervoso.

A dor pode ser classificada sob vários aspectos. Quanto à duração, pode ser de três tipos: aguda, crônica ou recorrente. A dor aguda manifesta-se

durante um período relativamente curto, de minutos a semanas, associada a lesões em tecidos ou órgãos, ocasionadas por inflamação, infecção, traumatismo ou outros e normalmente desaparece quando a causa é corretamente diagnosticada e o tratamento é seguido corretamente; a delimitação temporal-espacial é precisa, havendo respostas neurovegetativas associadas (elevação da pressão arterial, taquicardia e taquipnéia, etc.), ansiedade e agitação psicomotora. A dor crônica tem duração prolongada e pode se estender de meses a anos, está quase sempre associada a um processo de doença crônica, ou pode ser consequência de uma lesão já tratada, em geral não há respostas neurovegetativas associadas, é mal delimitada no tempo e no espaço, a ansiedade e depressão podem estar associadas ao quadro. E a dor recorrente, aquela que apresenta períodos de curta duração que, no entanto, se repetem com frequência, podendo ocorrer durante toda a vida, mesmo sem estar associada a um processo específico (CARVALHO, 1999; SBED, 2012).

Considerando a localização, a dor classifica-se em somática ou visceral. A dor somática ocorre quando os estímulos que produzem a sensação de dor são oriundos da periferia do corpo, enquanto a dor visceral ocorre quando esses estímulos provêm das vísceras (RAJA *et al.*, 1999).

Em relação à origem, a dor pode ser classificada em nociceptiva, neurogênica, neuropática, psicogênica e inflamatória. A dor nociceptiva ocorre quando existe um traumatismo nos receptores nociceptivos, devido a alterações na sua estrutura anátomo-funcional com liberação de mediadores químicos nos tecidos. A dor neurogênica é aquela que ocorre com o dano diretamente sobre as inervações. A dor neuropática é resultante do processamento somatossensorial anormal ao nível periférico ou central, como, por exemplo, a dor do membro fantasma. A dor psicogênica é aquela que não possui causa orgânica, mas se expressa em consequência de problemas psicológicos e a dor inflamatória caracteriza-se pela sensibilização dos neurônios produzida pela ativação da cascata de citocinas (MENEZES, 1999).

O papel da dor inflamatória, no processo de defesa do organismo, é claramente sinalizar a ocorrência de injúria tissular real ou iminente, limitando a movimentação com o fito de reduzir o espraiamento do agente etiológico ou de prevenir futuras lesões tissulares. Normalmente, a dor inflamatória é evidenciada ou torna-se mais severa quando o tecido é mecanicamente estimulado, seja pelo toque ou por movimentação (LAPA *et al.*, 2007).

1.2.2 Mecanismos da dor

A percepção de estímulos nocivos ocorre pela ativação de receptores sensoriais especializados – os nociceptores, localizados em quase todo o organismo (BASBAUM; JESSELL, 2003). A função básica dos nociceptores é transmitir informações aos neurônios de ordem superior sobre a lesão tecidual ocasionada por estímulos nocivos. São representados por terminações nervosas livres de fibras de dois tipos, fibras mielínicas delgadas (fibras do tipo A δ ou tipo III) e fibras amielínicas (fibras tipo C ou tipo IV) (DJOUHRI; LAWSON, 2004), cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios da raiz dorsal e nos gânglios trigeminais (BASBAUM; JESSELL, 2003).

As fibras A δ conduzem sinais de forma rápida (dor aguda e rápida), enquanto que as fibras tipo C apresentam condução lenta destes impulsos (dor profunda; em queimação) e respondem a uma ampla variedade de estímulos (mecânicos, químicos, térmicos e isquêmicos). Os dois tipos de fibras (A δ e C) transmitem a informação nociceptiva proveniente do músculo e das vísceras, assim como proveniente da pele (NESS; GEBHART, 1990; RAJA *et al.*, 1999).

Os neurônios envolvidos nos mecanismos de transdução da dor, chamados nociceptores aferentes primários, são distinguidos por seu relativo alto limiar de ativação, ou seja, eles podem ser ativados por intensos estímulos lesivos ou potencialmente lesivos aos tecidos, mas não por estímulos inócuos como o toque (DJOUHRI; LAWSON, 2004). O estímulo nocivo que ocasiona lesão tecidual pode ativar, direta ou indiretamente, a região de transdução sensorial dos nociceptores. Por exemplo, o nociceptor pode conter uma

molécula receptora sensível ao calor, localizada na membrana plasmática, que responde diretamente ao estímulo, ou ainda, a lesão tecidual causada pelo estímulo pode resultar na produção de um fator, que por sua vez ativa o nociceptor (FEIN, 2011).

São descritas quatro classes de nociceptores: mecânicos, térmicos, polimodais e silenciosos. Os nociceptores mecânicos respondem à pressão intensa enquanto os nociceptores térmicos respondem a temperaturas extremas, quentes ($> 45^{\circ}\text{C}$) ou frias ($< 5^{\circ}\text{C}$) e possuem fibras A mielinizadas, que conduzem impulsos na velocidade de 3 a 40 m/s. O conjunto desses nociceptores é denominado nociceptor mecanotérmico. Os nociceptores polimodais respondem a estímulos nocivos mecânicos, térmicos ou químicos; possuem pequenas fibras C amielinizadas que conduzem impulsos em velocidade menos que 3 m/s. Os nociceptores silenciosos, são aqueles ativados por estímulos químicos e mediadores inflamatórios, respondendo a estímulos mecânicos e térmicos somente depois de serem ativados. Também possuem pequenas fibras C amielinizadas que conduzem impulsos em velocidade menor que 3 m/s (FEIN, 2011).

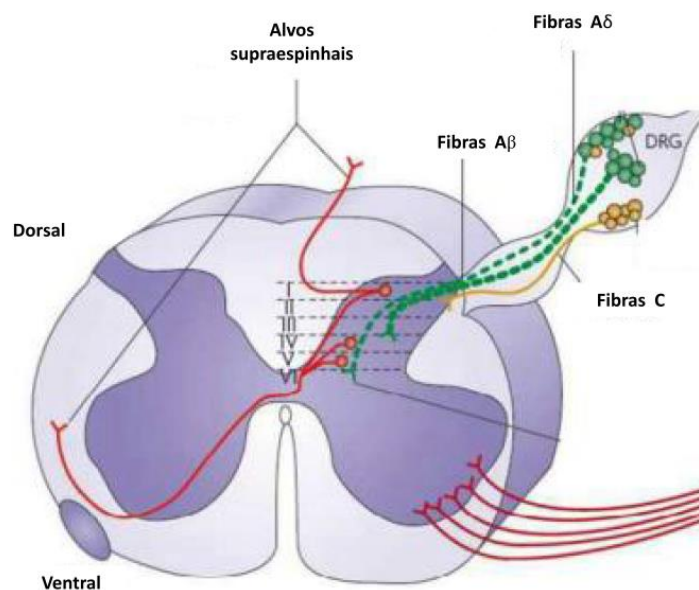
Uma lesão tecidual e a resposta inflamatória que a acompanha resultam na liberação de mediadores e produtos do desarranjo tecidual (prostaglandinas, K^+ , H^+ e cininas, serotonina, citocinas, neurotrofinas, adenosina trifosfato (ATP), óxido nítrico (NO), radicais livres, entre outros) que estimulam as terminações nervosas livres periféricas. Essas substâncias excitam as terminações nervosas, gerando potencial de ação e despolarizando a membrana neuronal (CARVALHO, 1999; BASBAUM; JESSEL, 2003; VERRI JR *et al.*, 2006).

As propriedades físico-químicas dos estímulos nociceptivos, tais como calor, frio extremo, pressão e substâncias químicas, são convertidas em atividade elétrica por receptores de potencial transitório (canais TRP) e canais purinérgicos, e esta atividade elétrica é ampliada por canais de sódio (KUNER, 2010). Eletrofisiologicamente, a sensibilização dos nociceptores é caracterizada pela diminuição do limiar de excitabilidade necessário para ativá-lo, pelo aumento da atividade espontânea da célula nervosa e pelo aumento na

freqüência de disparo em resposta a estímulos supralimiáres (WALL; MELZACK, 1999).

O impulso elétrico é então conduzido pelas fibras A δ e C à medula espinhal (CARVALHO, 1999). Ambas as fibras A δ e C entram na medula espinhal através do corno dorsal, o qual é organizado em lâminas anatomicamente e eletrofisiologicamente distintas. Fibras A δ projetam-se para as lâminas I e V, enquanto que as fibras C projetam-se para lâminas mais superficiais I e II do corno dorsal (SCHOFIELD; DRAGO, 2007; BASBAUM *et al.*, 2009).

Figura 1 – Via aferente primária e suas conexões no corno dorsal da medula espinhal



Fonte: Adaptado de Milligan e Watkins (2009). Fibras C não mielinizadas e fibras A mielinizadas transmitem o impulso nociceptivo até o corno da medula espinhal. Ocorre então sinapse com os neurônios de segunda ordem que ascendem para o córtex.

Na medula espinhal, são acionados neurônios de projeção e interneurônios de segunda ordem, dos quais alguns são ativados somente por estímulos nocivos (específicos para nocicepção) e outros respondem a

diferentes estímulos de alta ou baixa intensidade (largo espectro). A conexão sináptica entre as fibras aferentes primárias e os neurônios do corno dorsal, envolve neurotransmissores como o glutamato e a substância P, que são responsáveis pela produção de potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos e lentos respectivamente (MILLAN, 2002; KUNER, 2010).

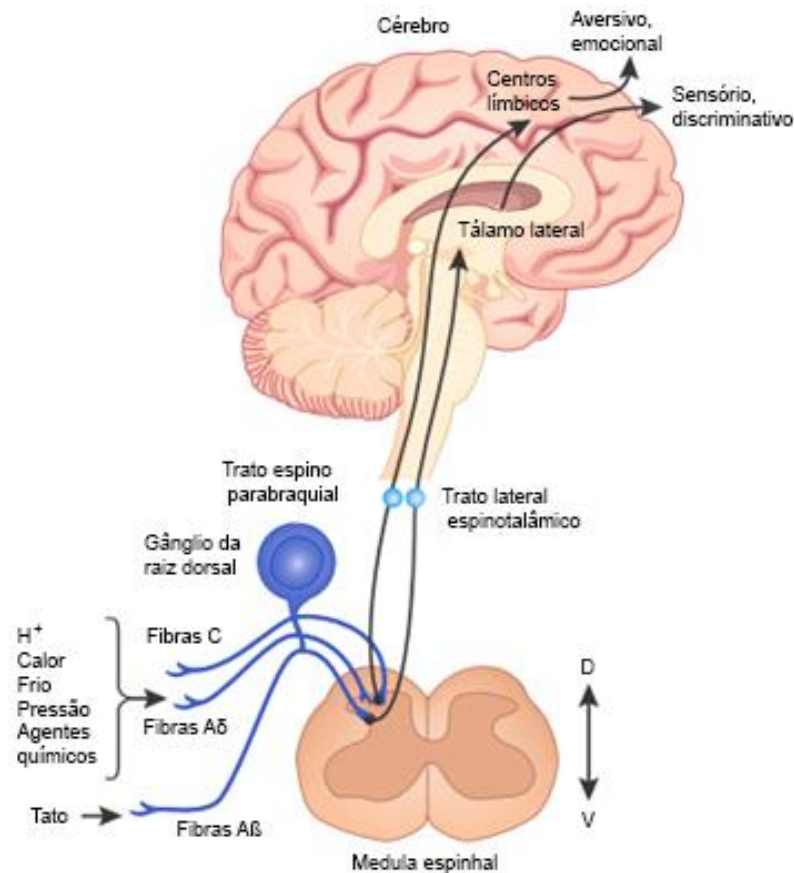
Muitas classes de neurônios da coluna dorsal, os próprios neurônios aferentes primários e fibras descendentes do cérebro exercem um grande potencial modulatório sobre a transferência da informação nociceptiva. Após entrar no corno dorsal da medula espinhal, a informação nociceptiva proveniente da periferia está sujeita ao processamento por uma diversidade de mecanismos, alguns dos quais potencializando (facilitação), outros inibindo sua transferência para os centros supra-espinhais (MILLAN, 2002).

A saída da informação nociceptiva da medula espinhal é feita por várias vias para sítios de projeções distintos do cérebro (KUNER, 2010). Da medula, a informação nociceptiva é encaminhada para a região do tronco cerebral (sistema reticular), tálamo (núcleos talâmicos sensitivos), estruturas do sistema límbico (amígdala, hipotálamo, hipocampo, giro cíngulo) e áreas corticais (CARVALHO, 1999).

O trato lateral espinotalâmico projeta estímulos sensoriais multimodais de uma série de neurônios da medula espinhal para o tálamo lateral e tem sido implicado no processamento sensorial e aspectos discriminativos da dor. Em contraste, a expressão medial do trato espinotalâmico e o trato espinoparabraquial projetam para o tálamo medial e estruturas límbicas e parecem mediar componentes emocional e aversivo da dor. A experiência da dor é percebida no córtex e a informação é adequadamente enviada para a medula espinhal para permitir a retirada do estímulo nocivo (KUNER, 2010).

Vários neurotransmissores (substância P, glutamato e o peptídeo vasoativo intestinal, entre outros) estão envolvidos na transmissão da informação nociceptiva ao sistema nervoso central (SNC) (CARVALHO, 1999).

Figura 2 – Circuitos da dor



Fonte: Adaptado de Kuner (2010).

A transmissão nociceptiva tem sua atividade modulada pelo sistema modulador de dor, composto por elementos neuronais presentes na medula espinhal, tronco encefálico, tálamo, estruturas subcorticais, córtex cerebral e, possivelmente, no sistema nervoso periférico (CARVALHO, 1999).

As vias descendentes provenientes do mesencéfalo e do tronco encefálico exercem forte efeito inibitório sobre a transmissão no corno posterior. A área cinzenta periaquedutal (CPA), uma pequena área de substância cinzenta que envolve o canal central, é um local importante para o controle da dor em humanos. A inibição descendente é mediada principalmente por encefalinas, 5-hidroxitriptamina e norepinefrina (noradrenalina) (TRACEY *et al.*, 2002; VANDERAH, 2007). A ativação da supressão da dor aumenta a

síntese desses neurotransmissores que, pelos tratos descendentes, se projetam na substância cinzenta da medula espinhal e exercem atividade inibitória (CARVALHO, 1999).

1.2.3 Receptores de Potencial Transitório (TRP)

Os receptores de potencial transitório (TRP) são uma família de canais catiônicos, na sua maioria permeáveis ao Ca^{2+} , formados por seis domínios transmembrana e que possuem graus diferentes de seletividade. Podem ser ativados por uma grande diversidade de estímulos (detectam estímulos mecânicos, químicos e térmicos) e estão divididos em sete subfamílias de acordo com sua sequência de aminoácidos: canais TRP clássicos (TRPC), melastatinas (TRPM), vaniloides (TRPV), anquirinas (TRPA), policistinas (TRPP), mucolipinas (TRPML) e mecanorreceptores de potencial C (TRPN) (SIDI *et al.*, 2003; NILIUS *et al.*, 2007; VENKATACHALAM; MONTEL, 2007; BEVAN; ANDERSSON, 2009; WU *et al.*, 2010).

Os canais TRP são expressos em quase todas as células, em tecidos excitáveis e não excitáveis. Estão presentes em todas as membranas celulares, com exceção das membranas nucleares e mitocondriais. A maioria dos canais TRP é localizada na membrana plasmática, onde têm um papel essencial no influxo e/ou no transporte transcelular de Ca^{2+} , Mg^{2+} e outros íons. Estas contribuições são essenciais para diversos processos fisiológicos, tais como funções homeostáticas (reabsorção de Ca^{2+} , Mg^{2+} e osmoregulação), funções de motilidade, tais como a contração muscular e controle vasomotor e funções sensoriais (sinalização de feromônio, transdução de gosto, sensação térmica e nocicepção) (NILIUS; OWSIANIK, 2011).

1.2.4 Receptores de Potencial Transitório suptipo vanilóide 1 (TRPV1)

O receptor de potencial transitório suptipo vanilóide 1 (TRPV1) trata-se de um canal de cátions não seletivo, permeável ao Ca^{2+} . Estruturalmente, é

uma proteína de membrana tetramérica com quatro subunidades idênticas montadas em torno de um poro central aquoso. Cada subunidade mostra uma topologia de seis segmentos transmembrana (S1-S6) com uma região de poro entre o quinto e sexto segmento, e terminações N e C citoplasmáticas (MORENILLA-PALAO *et al.*, 2004).

O canal TRPV1 responde a estímulos tais como substâncias vanilóides, como a capsaicina, temperaturas superiores a 42°C e concentrações de prótons na faixa micromolar (pH 5,5 e inferior). O receptor TRPV1 possui um papel significativo na via de transdução da dor e na manutenção de condições inflamatórias em uma variedade de lesões e doenças. TRPV1 também é modulado por fosforilação, e várias substâncias causadoras de dor que atuam através de receptores acoplados à proteína G, agem sensibilizando este receptor (DEVESA *et al.*, 2011).

1.2.5 Óxido nítrico

O NO é um gás de radical livre e não carregado, sintetizado por uma família de enzimas chamadas óxido nítrico sintases (NOS) através da conversão de L- arginina em L-citrulina. A família das NOS compreende três isoenzimas distintas: as isoformas endotelial (eNOS ou NOS-III) e neuronal (nNOS ou NOS-I), ambas constitutivas e dependentes de Ca²⁺-calmodulina (CaM), e uma isoforma induzível (iNOS ou NOS-II) (ABU-SOUD; STUEHR, 1993).

Utilizado como um agente tóxico ou de sinalização entre as células, o NO é gerado por muitos tipos celulares em uma diversidade de tecidos, ele participa da sinalização de inúmeros processos fisiológicos, tais como relaxamento do músculo liso, vasodilatação, controle da pressão arterial, regulação dos mecanismos pró e anti-apoptóticos, inibição da agregação plaquetária e neurotransmissão. Associado a essas funções fisiológicas, participa das respostas inflamatórias e imunes (RADOMSKI; MONCADA, 1993; COLEMAN, 2001; KIM *et al.*, 2001). Na dor, o NO parece estar envolvido nos

três níveis – periférico, corno dorsal da medula espinhal e córtex cerebral – onde a percepção da dor é processada (ANBAR; GRATT, 1997).

1.2.6 Sistema opióide

O termo opióide aplica-se a qualquer substância que produza efeitos semelhantes aos da morfina e que estes efeitos sejam bloqueados por antagonistas como a naloxona (DHAWAN *et al.*, 1996).

Os opióides promovem analgesia agindo em diversos locais. No mesencéfalo, ativam as vias inibitórias descendentes; nos neurônios de segunda ordem, impedem a transmissão ascendente da informação nociceptiva; nas terminações de fibras C na medula espinhal, previnem a liberação de neurotransmissores nociceptivos; e na periferia inibem a ativação dos nociceptores e de células que liberam mediadores inflamatórios (VANDERAH, 2007).

O sistema opióide endógeno apresenta funções, tais como a inibição dos estímulos dolorosos, um papel modulador das funções gastrintestinais, endócrinas e autônomas; uma função emocional, que se evidencia pelas poderosas propriedades de gerar gratificação e dependência; e uma função cognitiva na modulação da aprendizagem e memória (GUTSTEIN; AKIL, 2005).

Existem três famílias diferentes de peptídeos endógenos clássicos: encefalinas, endorfinas e dinorfinas. Cada uma provém de um peptídeo precursor diferente e tem distribuição anatômica característica. Estes precursores – pré-proopiomelanocortina, pré-proencefalina e pré-prodinorfina – são codificados por 3 genes correspondentes. Cada precursor é suscetível a clivagens e modificações pós-translacionais complexas, que resultam na síntese de vários peptídeos ativos. Os peptídeos têm em comum a seqüência aminoterminal tirosina-glicina-glicina-fenilalanina (metionina ou leucina), conhecida como “unidade opióide”. Essa molécula é seguida de várias extensões C terminais, resultando em peptídeos com 5 a 31 resíduos (GUTSTEIN; AKIL, 2005).

Antes que estes agonistas endógenos fossem completamente identificados, sugeria-se a existência de diferentes classes de receptores. Muitos receptores foram propostos, entretanto, a maioria dos autores considera três tipos bem estabelecidos: um (μ), delta (δ) e kappa (κ); que medeiam os principais efeitos farmacológicos dos opióides (GOZZANI, 1994). De acordo com Law e colaboradores (2000), os mais importantes efeitos farmacológicos da morfina, inclusive a analgesia, são mediados pelo receptor μ .

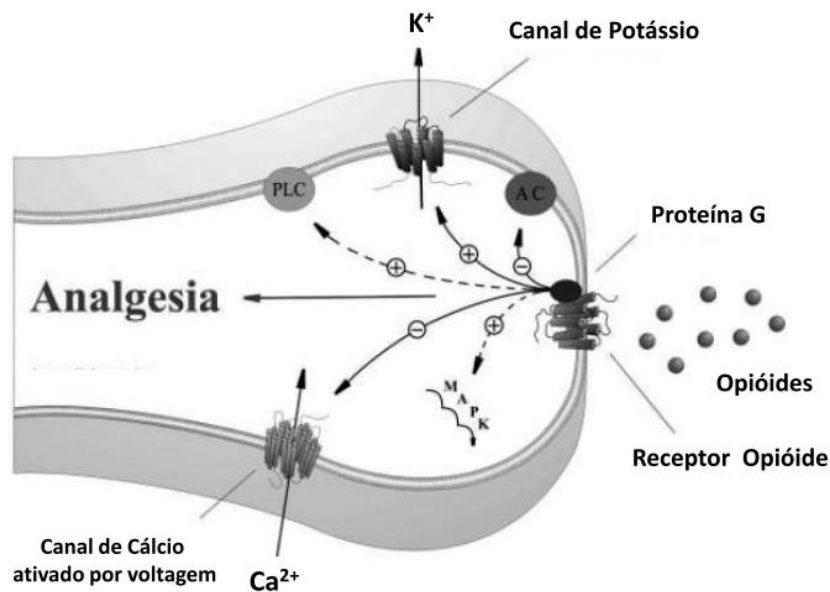
Os receptores opióides pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G, e todos os três tipos de receptores inibem a adenilil ciclase, assim reduzindo o conteúdo intracelular de AMPc (figura 3). Isso afeta secundariamente as vias de fosforilação das proteínas, e dessa forma, a função celular. Também exercem efeito sobre os canais iônicos através de um acoplamento direto da proteína G ao canal. Por esse meio, os opióides promovem abertura dos canais de potássio e inibem a abertura dos canais de cálcio controlados por voltagem, sendo seus principais efeitos vistos em nível de membrana. Estes efeitos reduzem a excitabilidade neuronal (o aumento da condutância de K^+ causa hiperpolarização da membrana) e a liberação de transmissores (pela inibição da entrada de cálcio). O efeito global, portanto é inibitório a nível celular (VANDERAH, 2007).

Os receptores opióides têm sido implicados na regulação da dor, modulação neuroendócrina e alteração na liberação de neurotransmissores e as consequências da ativação desses receptores parecem estar relacionadas com a sua localização anatômica, bem como os níveis de expressão de seus subtipos (MANSOUR *et al.*, 1995). As três classes de receptores, são amplamente distribuídas no SNC, entretanto, neurônios periféricos, algumas glândulas, células ectodérmicas e imunes também expressam esses receptores (ZÖLLNER; STEIN, 2007; SEHGAL *et al.*, 2011).

Na periferia, os opióides inibem a descarga de terminações aferentes nociceptivas, particularmente sob condições de inflamação, nas quais há o aumento da expressão dos receptores de opióides pelos neurônios sensitivos (SAWYNOK, 2003; SEHGAL *et al.*, 2011). Tem sido demonstrado que as células imunes contêm peptídeos opióides tais como β -endorfina, met-

encefalina, e dinorfina e migram para os tecidos inflamados durante o processo de recrutamento por quimiocinas, adesão e extravasamento (KAPITZKE *et al.*, 2005).

Figura 3 – Analgesia mediada por receptor opióide nos terminais periféricos dos neurônios sensoriais primários



Fonte: Adaptado de Kapitzke e colaboradores (2005). Ocorre ativação dos receptores opióides acoplados à proteína G por agonistas endógenos ou exógenos. O receptor acoplado à proteína G ativa diretamente os canais de potássio, inibe canais de cálcio ativados por voltagem e inibe adenilil ciclase. Receptores opióides ativam indiretamente a fosfolipase C (PLC) e a cascata da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK).

Alguns estudos demonstram que os efeitos analgésicos dos opióides devem-se à sua capacidade de inibir diretamente a transmissão ascendente das informações nociceptivas provenientes do corno dorsal da medula espinhal e de ativar os circuitos de controle da dor, que descem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial rostral e chegam ao corno dorsal da medula espinhal (MANSOUR *et al.*, 1995).

Os agonistas opióides apresentam ações farmacodinâmicas semelhantes, que incluem analgesia, sedação, sonolência, inconsciência, supressão da resposta vegetativa e endócrina ao estresse. Os antagonistas

produzem pouco efeito quando dados isoladamente, mas bloqueiam os efeitos dos opióides. A naloxona é um antagonista puro, que pode reverter a ação dos agonistas como a morfina, bem como a de alguns agonistas/antagonistas e agonistas parciais (GOZZANI, 1994).

1.2.7 Adenosina

A adenosina é uma purina, classificada como neuromodulador endógeno e agonista purinérgico, formada por uma porção purínica (adenina) e o açúcar ribose (OZACMAK; SAYAN, 2007). Sua ação endógena foi descrita primeiramente ao exercer um potente efeito depressor na atividade neuronal (DUNWIDDIE, 1985).

Existem quatro receptores identificados para adenosina, A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 . Os receptores A_1 apresentam alta afinidade para a adenosina e têm a esse nível uma ação neurodepressora, por inibirem a liberação de noradrenalina, dopamina, ácido gama amino butírico e glutamato. Os receptores A_1 e A_3 agem via proteína $G_{i/o}$, inibem adenilil ciclase, facilitando a abertura de canais de K^+ e a inibição de correntes de Ca^{2+} , enquanto os receptores A_{2A} e A_{2B} estão acoplados à proteína G_s e agem estimulando adenilil ciclase. (SCHWABE; LOHSE *et al.*, 1985; SAWYNOK, 1998).

As purinas demonstram exercer efeitos sobre a transmissão da dor, com ações tanto periféricas como espinhais em modelos animais. A natureza da modulação da sinalização da dor depende do subtipo de receptor ativado. Na periferia, a ativação do receptor A_1 produz supressão da dor, enquanto a ativação dos receptores A_{2A} e A_{2B} produz aumento da dor (SAWYNOK, 1998; HOMAYOUNFAR *et al.*, 2005).

1.3 *Mangifera indica* Linn.

A família Anacardiaceae é constituída por cerca de 76 gêneros e 600 espécies. Seus gêneros são subdivididos em cinco tribos (Anacardieae, Dobineae, Rhoeeae, Semecarpeae e Spondiadeae). Do ponto de vista químico, os gêneros mais estudados nesta família são *Mangifera*, *Rhus* (Toxicodendron), *Anacardium*, *Spondias*, *Lanea*, *Semecarpus*, *Schinus*, *Pistacia*, *Lithraea*, *Tapirira* e *Melanorrhoea*. *Mangifera*, *Rhus* e *Anacardium* destacam-se pelo número de investigações relativas à composição química de suas espécies e às suas atividades biológicas. Os estudos das espécies de Anacardiaceae possibilitaram verificar a ocorrência de flavonóides, terpenos, esteróides, lipídios fenólicos e xantonas (CORREIA *et al.*, 2006).

O gênero *Mangifera* tem origem na Ásia tropical, com maior número de espécies encontradas em Bornéu, Java, Sumatra e na Península Malaia (BALLY, 2006). São conhecidas 58 espécies do gênero *Mangifera* distribuídas em dois subgêneros. O subgênero *Mangifera*, constituído por quatro secções: *Marchandora*, *Eurantherae*, *Rawa*, *Mangifera*, e o subgênero *Limus*, consistindo das secções *Deciduae* e *Perrennis* (EIADTHONG *et al.*, 1999).

O gênero *Mangifera* contém varias espécies que produzem frutos comestíveis. A maioria das árvores, que são comumente conhecidas como mangueiras, pertencem à espécie *Mangifera indica*. As outras espécies *Mangifera* comestíveis têm, geralmente, fruto de qualidade inferior e são comumente referidos com mangas selvagens (BALLY, 2006).

Mangifera indica Linn, a mangueira (figura 4), é uma espécie muito consumida, cultivada em regiões tropicais e subtropicais (GARRIDO *et al.*, 2004), sendo a manga um dos frutos mais consumidos no mundo, na forma in natura ou como polpa, sucos, néctar, doces e geléias (BARRETO *et al.*, 2008). Oriunda da Índia, seu cultivo está presente em vários países, constituindo uma importante atividade econômica em muitos deles (Índia, China, Tailândia, México, Paquistão, Indonésia, Filipinas, Brasil e Nigéria) (RIBEIRO, 2006).

Há cerca de 50 variedades de mangueiras, distintas na forma, coloração e qualidade dos frutos (BRAGA, 1953). Seu cultivo no Brasil, historicamente, foi feito em moldes extensivos, sendo comum o plantio em áreas esparsas, nos quintais e fundos de vales das pequenas propriedades, formando bosques subespontâneos, e tradicionalmente cultivados nas diversas localidades. No Brasil, a manga é cultivada em todas as regiões fisiográficas, com destaque para o Sudeste e para o Nordeste. No Nordeste, o cultivo ocorre em todos os estados, em particular nas áreas irrigadas da região semi-árida, que apresentam excelentes condições para o desenvolvimento e obtenção de elevada produtividade e qualidade de frutos. As principais áreas cultivadas de manga estão localizadas nos estados da Bahia, Pernambuco e Ceará (EMBRAPA, 2004). São frequentes no Ceará as variedades: Itamaracá, Coité, Massa, Espada, Rosa, Carlota, Manguita e Bourbon (BRAGA, 1953).

A mangueira é uma árvore de elevado porte, às vezes com mais de 20 m de altura e até 2,5 m de diâmetro, esgalhada, formando densa e frondosa copa, cuja sombra não cresce planta alguma. Apresenta folhas alternas, pecioladas, inteiras, oriáceas, lanceoladas ou lanceolado-oblongas, de 15 a 25 cm de comprimento, agudas, acuminadas, às vezes obtusas no ápice, estreitadas na base, glabras, verde-escuras na parte superior. As flores são pequenas, verdes, numerosas, polígamas, de cinco sépalas, 4 a 5 pétalas, 1 a 5 estames, em grandes panículas terminais, pubescentes. O fruto é tipo drupa, ovóide, oblíquo, pêndulo, carnoso, com episperma fibroso, grande ou pequeno, liso, de casca verde, verde com pintas pretas, amarelado, dourado, ou ainda róseo, quando maduro. Polpa suave, sumarenta, cuja coloração varia do amarelo ao amarelo alaranjado. A semente (caroço) é chata, de testa delgada, com cotilédones plano-convexos, comumente lobados (BRAGA, 1953).

Figura 4 – *Mangifera indica* L. (mangueira).



Fonte: Canuto (2009). Foto: Cícero Barbosa Filho.

A despeito da importância econômica da mangicultura e do largo consumo da fruta, a mangueira possui uso medicinal pouco conhecido pela população brasileira (CANUTO, 2009). No entanto, a espécie é empregada na medicina tradicional para uma ampla variedade de enfermidades em diversas partes do mundo (GARRIDO *et al.*, 2004).

O uso popular refere propriedades medicinais às várias partes da planta. A casca é considerada sudorífica, antiafta, anti-reumática, também usada para leucorréia, sífilis, disenteria, doenças parasitárias da pele, menorragia, sangramento de hemorroidas, secreção nasal, infecções de boca em crianças. Às raízes são atribuídos efeitos diuréticos e sua casca é também usada para diarreia e leucorréia (LIM, 2012).

O uso do fruto é recomendado no tratamento de bronquite crônica e outras afecções respiratórias, contra disenteria, hemorragias intestinais, secreção da bexiga, devido à presença de terebentina e outros princípios constitutivos da fruta. É ainda diurética e estimulante da função láctea (BRAGA, 1953). A manga é utilizada contra o escorbuto e para o tratamento de cegueira noturna, desordens gastrointestinais, biliares e sanguíneas; sua resina é

empregada como sudorífica e para curar sarna e outras afecções cutâneas (LIM, 2012).

A semente é empregada como vermífuga, antiespasmódica, antiescorbútica, adstringente, anti-helmíntica, e usada na menorragia. Na forma pulverizada, é utilizada para disenteria crônica, asma e sangramento de hemorroidas (BRAGA, 1953; SAIRAM *et al.*, 2003).

As folhas são galactagogas e adstringentes. Têm uso na disenteria hemorrágica, perda de voz, doenças crônicas no pulmão, asma, tosse e recidiva de doenças. As cinzas das folhas secas são usadas para queimaduras. As flores secas, cozidas ou transformadas em pó, são usadas na diarreia, disenteria crônica, gonorreia e fornecem um fumigante contra mosquitos (BRAGA, 1953; LIM, 2012). Algumas comunidades rurais africanas utilizam a mangueira para o tratamento de doenças crônicas (diabetes e artrite) e também como antiinflamatório e analgésico (OJEWOLE, 2005).

Figura 5 – Folhas, fruto e flores de *Mangifera indica* L. (mangueira).



Fonte: BALLY (2006).

Vimang é o nome comercial de uma formulação farmacêutica cubana, preparada com extrato aquoso padronizado de *Mangifera indica*. É um produto registrado como fitoterápico, suplemento alimentar e cosmético, disponível em várias formas farmacêuticas (comprimidos revestidos, cápsulas, xarope, creme, pomada, supositório e ampola para injeção) (SELLÉS *et al.*, 2002; NÚÑEZ-SELLÉS *et al.*, 2007). O principal componente dos extratos obtidos de partes da mangueira é a mangiferina, uma xantona glicosilada, porém, além desta

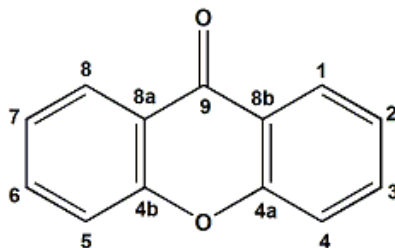
substância, os extratos contêm uma mistura de componentes terpenóides, esteróides, ácidos graxos e microelementos (GARRIDO *et al.*, 2004).

São vários os estudos científicos sobre os atributos farmacológicos dos extratos de *Mangifera indica* L. Na literatura, uma série de trabalhos descrevem atividades imunoestimulante, antiviral, antimicrobiana, antiinflamatória, analgésica, antioxidante, citotóxica, antimutagênica, antiadipogênica, antidiarreica, hipolipidêmica, hipoglicemiante e antineoplásica (SÁNCHEZ *et al.*, 2000; GARRIDO *et al.*, 2001; MAKARE *et al.*, 2001; SELLÉS *et al.*, 2002; SAIRAM *et al.*, 2003; BELTRÁN *et al.*, 2004; OJEWOLE, 2005; PARDO-ANDREU *et al.*, 2008; GARRIDO-SUÁREZ, 2010; LIM, 2012; MORFFI *et al.*, 2012; RAJAN *et al.*, 2012; SULTANA *et al.*, 2012; TAING *et al.*, 2012).

1.4 Mangiferina

As xantonas ocupam uma posição importante na química de produtos naturais, são compostos fenólicos heterocíclicos que contêm oxigênio, apresentam uma coloração amarela, e o esqueleto base dibenzo- γ -pirona (figura 6) (DIDEROT *et al.*, 2006). Sua estrutura está relacionada com a dos flavonóides e seu comportamento cromatográfico também é semelhante (HOSTETTMANN; WAGNER 1977).

Figura 6 – Dibenzo- γ -pirona.



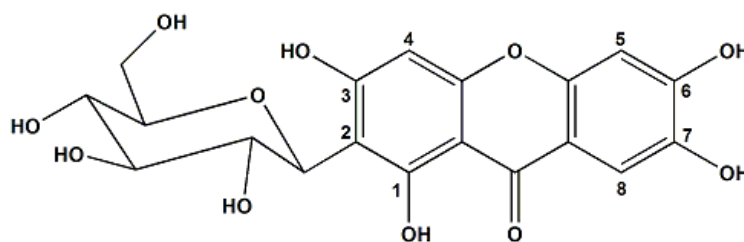
As xantonas têm aumentado gradualmente sua importância por apresentarem muitas propriedades biológicas e farmacológicas interessantes. Um número crescente de espécies de plantas que contêm xantonas exibem

várias propriedades biológicas e são utilizadas como agentes terapêuticos na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças (DIDEROT *et al.*, 2006).

Um certo número de xantonas tem sido isolado a partir de algumas fontes naturais (plantas superiores, fungo e líquens) (DIDEROT *et al.*, 2006). As xantonas já isoladas podem ser classificadas em cinco grupos: xantonas simples oxigenadas (subdivididas segundo o grau de oxigenação em mono, di, tri tetra, penta ou hexa-oxigenadas); glicosilxantonas (subdivididas em O-glicosídeas ou C-glicosídeas, de acordo com natureza da ligação glicosídica); xantonas preniladas; xantolignóides e xantonas diversas (MANDAL *et al.*, 1992).

A mangiferina é uma glicosilxantona presente em várias plantas, incluindo *Mangifera indica* L. (CHOPRA *et al.*, 1956). O primeiro relato da ocorrência desta substância data de 1908 quando Wiechowski isolou a mesma da espécie *Mangifera indica* L., desde então ela foi estudada por vários grupos de pesquisas e a sua estrutura conclusiva foi estabelecida como 2-C- β -D-glicopiranosil-1,3,6,7-tetrahidroxixantona (Figura 7) (HOSTETTSMANN; WAGNER, 1977).

Figura 7 – Estrutura química da mangiferina.



A mangiferina é encontrada em algumas partes de um grande número de plantas superiores, é um composto muito estável, altamente resistente a hidrólise ácida e enzimática (BHATIA *et al.*, 1967). Na mangueira, a mangiferina é um dos constituintes fenólicos majoritários, podendo ser

detectada nas folhas, casca do caule, fruto e raízes (RICHARDSON, 1983). De acordo com Scartezzini e Speroni (2000), a porcentagem de mangiferina em *Mangifera indica* L. é de 6,9%.

Barreto e colaboradores (2008) avaliaram a composição química de partes diferenciadas da mangueira, as quais foram obtidas de 16 cultivares cultivadas no Brasil: Amrapali, Coité, Fafá, Haden, Itamaraká, Keit, Kent, Mallika, Momiká, Primavera, Rosa, Tommy Atkins, Van Dyke, Embrapa 141-roxa (cultivar híbrida Amrapali x Tommy Atkins), Embrapa 142-alfa (cultivar híbrida Mallika x Van Dyke) e da seleção CPAC 136/86. A mangiferina foi o composto fenólico mais abundante da casca do caule e das folhas jovens, o segundo maior componente nas folhas velhas, e o terceiro mais abundante da casca do fruto e do caroço. Os maiores teores de mangiferina foram quantificados em folhas jovens da cultivar Coité (17,2%), na casca do caule de Momika (10,7%) e nas folhas velhas de Itamaraka (9,4%).

No fruto, foi verificado que o conteúdo de mangiferina varia com o estágio de maturação, havendo decréscimo à medida que a manga (Tommy Atkins) amadurece (AZEVEDO, 2006). Berardini e colaboradores (2005) investigaram os teores de mangiferina nos frutos de 14 cultivares de áreas cultivadas em diferentes países: R2E2 (Austrália), Kent e Tommy Atkins (Brasil), Mini-mango (Colômbia), Haden e Heidi (Peru), Ngowe (Quênia), José (La Réunion- departamento ultramarino francês), Chock Anan, Kaew, Maha Chanock, Manila, Mon Duen Gao e Nam Dokmai (Tailândia). Foi observado que a mangiferina é encontrada predominantemente na casca. Na polpa, foram detectados apenas traços dessa substância. As maiores concentrações, em torno de 1.300 mg/kg, foram determinadas nas cascas de manga Tommy Atkins e Chock Anan.

A utilização de extratos contendo mangiferina é bastante difundida em várias partes do mundo e a mangiferina isolada provou ter as mesmas propriedades dos extratos, devido à sua habilidade de capturar radicais livres envolvidos na iniciação da peroxidação lipídica, uma atividade evidenciada por propriedades redox (SÁNCHEZ *et al.*, 2000; PAULETTI *et al.*, 2003). Através de sua ação removedora de radicais livres, a mangiferina demonstra

propriedades farmacológicas em diferentes órgãos e tecidos, exercendo efeito preventivo e terapêutico contra uma considerável gama de doenças (CANUTO, 2009). Sua estrutura xantonóide, com ligação C-glicosil e componente hidroxil, está relacionada com essa capacidade, levando a um potente efeito antioxidante (VYAS *et al.*, 2012).

Dentre as atividades farmacológicas do composto já foram evidenciadas ação antioxidante, antitumoral, antiviral, antidiabética, anti-hiperlipidêmica, antiaterogênica, imunomodulatória, citoprotetora, antialérgica, antiinflamatória, antigenotóxica, hepatoprotetora, radioprotetora, neuroprotetora, cardioprotetora e analgésica (LEIRO *et al.*, 2004; MURUGANANDAN *et al.*, 2002; MURUGANANDAN *et al.*, 2005; DAR *et al.*, 2005; RIVERA *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2006; RAJENDRAN *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2009; JUNG *et al.*, 2009; PRABHU *et al.*, 2009; SATISH RAO *et al.*, 2009; PARDO-ANDREU *et al.*, 2010; VISWANADH *et al.*, 2010; GUO *et al.*, 2012; DAS *et al.*, 2012; HOU *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; NIU *et al.*, 2012; ZHENG *et al.*, 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar o efeito da mangiferina, isolada de *Mangifera indica*, em modelos de nocicepção em camundongos.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar o efeito da mangiferina nos modelos de nocicepção química induzida por ácido acético 0,6%, formalina e capsaicina em camundongos;
- Avaliar o efeito da mangiferina no modelo de nocicepção térmica através do teste da placa quente e do teste de imersão da cauda em camundongos;
- Investigar o papel dos receptores de potencial transitório (TRP), receptores de potencial transitório da subfamília vanilóide 1 (TRPV1), óxido nítrico, sistema opióide, canais de potássio e receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina;
- Investigar o efeito da mangiferina na atividade locomotora e coordenação através dos testes do campo aberto e rota-rod em camundongos.

3 MATERIAIS

3.1. Material botânico

As cascas de *Mangifera indica* L. (Anacardiaceae) foram coletadas em uma plantação pertencente ao Departamento de Agronomia, no Campus do Pici, Universidade Federal do Ceará. A espécie vegetal foi autenticada pelo Dr. Francisco Edson de Paula, e uma excicata foi registrada sob o N^o. 32628 no Herbário Prisco Bezerra da mesma universidade.

3.2 Animais experimentais

Foram utilizados camundongos albinos, Swiss, machos, pesando entre 25-30g, provenientes do Biotério central da UFC. Estes foram acondicionados em caixas de polipropileno, à temperatura de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclos de claro/escuro de 12/12 h, recebendo ração padrão e água à vontade. Os animais foram mantidos em jejum de sólidos por 8 h, antes da realização dos experimentos.

O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará (UFC), sob o número 24/12.

3.3 Aparelhos

Aparelho	Origem
Balança para animais (modelo MF-6)	Filizola, Brasil
Balança analítica (mod. AX-200)	Shimadzu, Japão
Banho-maria	Quimis, Brasil
Pipetas automáticas	Jencons Scientific Inc., USA
Placa quente	Ugo Basile, Itália
Analgesímetro digital	Insight, Brasil
Rota-rod	Insight, Brasil

3.4 Drogas e Reagentes

Drogas e Reagentes	Origem
Ácido acético glacial P.A.	Quimex, Brasil
Álcool etílico absoluto 96%	Sigma, USA
Capsaicina	Sigma, USA
Capsazepina	Sigma, USA
Diazepam (Valium®)	Roche, Brasil
Diazóxido	Sigma, USA
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Vetec, Brasil
8-fenilteofilina	Sigma, USA
Formaldeído P.A.	Sigma, USA
Glibenclamida	Sigma, USA
Indometacina	Sigma, USA
L-arginina	Sigma, USA
Morfina (Sulfato de Morfina - Dimorf®)	Cristália, Brasil
Naloxona (Cloridrato de Naloxona - Narcan®)	Cristália, Brasil
Naloxonazina (Naloxonazine dihydrochloride hydrate)	Sigma, USA
N-nitro-L-arginina-metilester (L-NAME)	Sigma, USA
Tween 80	Riedel, Alemanha
Vermelho de rutênio	Aldrich, USA

4 MÉTODOS

4.1. Obtenção da mangiferina

O material vegetal seco (2,03 kg de cascas de *Mangifera indica* L.) foi extraído duas vezes com etanol (13L). O extrato etanólico bruto teve seu solvente removido em evaporador rotatório, sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi redissolvido em metanol, resultando na formação de um precipitado amorfo, que foi separado logo em seguida por filtração simples. Após repetidas recristalizações em acetato de etila, foram obtidos cristais amarelados de mangiferina (40g). A estrutura e pureza da mangiferina foram confirmadas utilizando-se técnicas espectroscópica (RMN de ^1H e ^{13}C , infravermelho) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A metodologia de extração e caracterização da mangiferina foi realizada pela Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Salles Trevisan do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

4.2 Avaliação da atividade antinociceptiva

4.2.1 Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo (2% Tween de 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.), mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou morfina (5 mg/kg s.c.). Após 60 minutos do tratamento com mangiferina e 30 minutos após a administração de morfina, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de ácido acético 0,6% (10ml/kg). O número total de contorções abdominais foi determinado, por um período de 20 minutos, começados a contar 10 minutos após a administração do ácido acético (KOSTER *et al.*, 1959).

Para investigar o mecanismo de ação, os animais foram pré-tratados com naloxona (2 mg/Kg, i.p.) 15 minutos antes da administração de mangiferina (30 mg/kg) ou morfina.

4.2.2 Teste da formalina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou morfina (5 mg/kg, s.c.). Após 60 minutos da administração do veículo ou da mangiferina e 30 minutos após a administração de morfina, a nocicepção foi induzida com uma injeção subplantar de formalina 1% (20 μ L/animal) na pata traseira direita. O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante os períodos de 0-5 min (1^a. fase) e 20-25 min (2^a. fase) após a administração da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987).

Para investigar o mecanismo de ação, os animais foram pré-tratados com naloxona (2 mg/Kg, i.p.) 15 minutos antes da administração de mangiferina (100mg/kg) ou morfina.

4.2.3 Teste da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou morfina (5 mg/kg, s.c.). Após 60 minutos da administração do veículo ou da mangiferina e 30 minutos após a administração de morfina, a nocicepção foi induzida com a administração intraplantar de capsaicina (1,6 μ g/pata; 20 μ L) na pata traseira direita e o tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina (SAADÉ *et al.*, 2002).

4.2.4 Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo ou mangiferina (30 mg/kg,v.o.) 60 min antes ou com vermelho de rutênio (3 mg/ Kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6 µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. Vermelho de rutênio (VR 3 mg/kg, s.c.) foi administrado 15 min antes da administração de mangiferina (30 mg/kg, v.o.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.5 Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo ou mangiferina (30 mg/kg,v.o.) 60 min antes ou com capsazepina (5 mg/ Kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6 µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. Capsazepina (CPZ 5 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da administração de mangiferina (30 mg/kg, v.o.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.6 Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo ou mangiferina (30 mg/kg,v.o.) 60 min antes ou com L-arginina (600 mg/ Kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6 µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. L-NAME (20 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da administração de L-arginina (600 mg/ Kg, i.p.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal

lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.7 Envolvimento do sistema opióide no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (30 mg/kg, v.o.) 60 min antes ou com morfina (5 mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6 µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. Naloxona (2 mg/Kg, i.p.) foi administrado 15 minutos antes da administração de mangiferina (30 mg/kg, v.o.) ou morfina (5 mg/kg, s.c.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.8 Envolvimento do receptor opióide μ no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (30 mg/kg, v.o.) 60 min antes ou com morfina (5 mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6 µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. Naloxonazina (30 mg/Kg, i.p.) foi administrado 15 minutos antes da administração de mangiferina (30 mg/kg, v.o.) ou morfina (5 mg/kg, s.c.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.9 Envolvimento dos canais de potássio no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo ou mangiferina (30 mg/kg,v.o.) 60 min antes ou com diazóxido (3 mg/ Kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de

capsaicina (1,6µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. Glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes do diazóxido (3 mg/ Kg, i.p.) ou da mangiferina (30 mg/kg, v.o.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.10 Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo ou mangiferina (30 mg/kg,v.o.) 60 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/pata; 20 µL) na pata traseira direita. 8-fenilteofilina (8 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da mangiferina (30 mg/ Kg, v.o.). O tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante o período de 0-5 min após administração da capsaicina.

4.2.11 Teste da placa quente em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram pré-selecionados pela passagem individual em placa quente mantida a $51 \pm 0,5$ °C (ANKIER, 1974) e aqueles que apresentaram tempo de reação (saltar ou lamber as patas traseiras) superior a 20 segundos foram descartados.

O tempo de reação foi registrado antes (0 min) e 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração de veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou morfina (5mg/kg, s.c.). O tempo de 45 segundos foi considerado como tempo máximo de reação para prevenir danos nas patas dos animais (EDDY; LEIMBACH, 1953).

4.2.12 Teste de imersão da cauda em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou

morfina (5 mg/kg, s.c.). Após 60 minutos da administração do veículo ou da mangiferina e 30 minutos após a administração de morfina, a nocicepção foi induzida através da imersão do terço inferior da cauda dos animais, em água aquecida a 55°C, por duas vezes consecutivas e o segundo tempo de reação foi registrado antes (0 min) e 30, 60, 90 e 120 minutos após os tratamentos. O tempo de 10 segundos foi considerado como tempo máximo de reação para prevenir danos nas caudas dos animais (JANSSEN *et al.*, 1963).

4.2.13 Teste do campo aberto em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou diazepam (1 mg/kg s.c.). Após 60 minutos do tratamento com veículo e mangiferina, e 30 minutos após a administração de diazepam os animais foram colocados em um campo aberto, feito de acrílico (paredes transparentes e piso preto, 30 x 30 x 15 cm), dividido em nove quadrados de áreas iguais. Os animais foram observados quanto à atividade locomotora, onde foi registrado o número de campos explorados, durante 5 minutos, sendo 1 minuto de ambientação do animal (BROADHURST, 1957).

4.2.14 Teste do rota-rod em camundongos

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, foram divididos em grupos (n=8), e tratados com veículo, mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) ou diazepam (1 mg/kg s.c.). Após 60 minutos do tratamento com veículo e mangiferina, e 30 minutos após a administração de diazepam, os animais foram colocados no aparelho de rota-rod. O aparelho corresponde a uma barra horizontal com um diâmetro de 5 cm, subdividido em cinco compartimentos e que gira à velocidade constante (INSIGHT, RT-2002, Brazil). Os animais foram postos sobre a barra girando a uma velocidade de 4 rpm e aqueles que conseguiram permanecer por um tempo maior que 120 seg foram selecionados 24h antes do teste. Os camundongos foram observados quanto à coordenação motora, onde foi registrado o número de quedas. O tempo máximo permitido foi 1 min e o número máximo de quedas permitido foi 3 (DUNHAM; MIYA, 1957).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para comparação múltipla dos dados paramétricos, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Student Newman Keul. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

6 RESULTADOS

6.1 Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos

A tabela 1 e o gráfico 1 demonstram o efeito antinociceptivo da administração oral da mangiferina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos. A mangiferina nas doses de 30 e 100 mg/Kg, v.o., reduziu significativamente ($p < 0,05$) o número de contorções abdominais para $16,78 \pm 6,36$; e $7,87 \pm 3,63$ contorções abdominais/20 min, respectivamente, correspondendo a uma inibição de 65,8% e 83,9% quando comparados ao veículo ($49,13 \pm 6,99$ contorções abdominais/20 min).

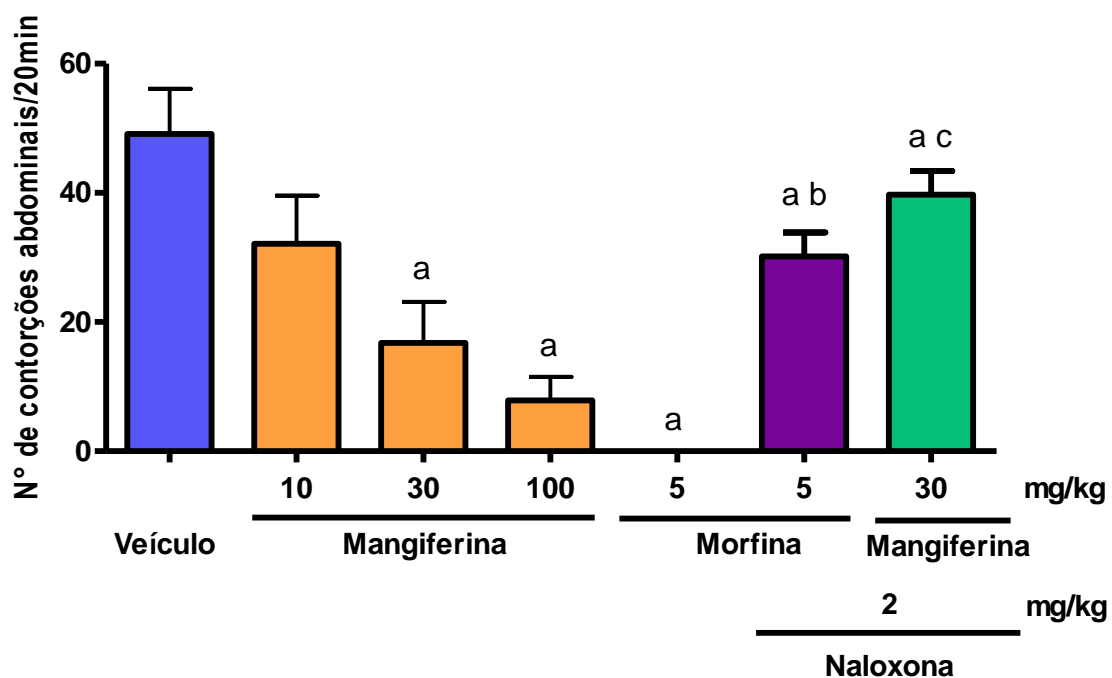
A morfina (5 mg/kg, s.c.), um analgésico opióide, reduziu significativamente ($p < 0,05$) o número de contorções abdominais para zero, correspondendo a uma inibição de 100%. A administração de naloxona (2 mg/kg, i.p.), um antagonista opióide não específico, foi capaz de reverter parcialmente o efeito antinociceptivo da morfina ($30,15 \pm 3,72$ contorções abdominais/20min) e da mangiferina 30mg/kg ($39,72 \pm 3,66$ contorções abdominais/20min) quando comparados aos seus respectivos controles (0 ± 0 e $16,78 \pm 6,36$ contorções abdominais/20min).

Tabela 1 – Efeito da mangiferina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Número de contorções abdominais/20min
Veículo	-	49,13 ± 6,99
Mangiferina	10, v.o.	32,13 ± 7,46
	30, v.o.	16,78 ± 6,36 ^a
	100, v.o.	7,87 ± 3,63 ^a
Morfina	5, s.c.	0±0 ^a
Naloxona + Morfina	2, i.p. + 5, s.c.	30,15 ± 3,72 ^{a b}
Naloxona + Mangiferina	2, i.p. + 30, v.o.	39,72 ± 3,66 ^{a c}

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do número de contorções abdominais em 20 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração de ácido acético 0,6% (10mL/Kg, i.p.). Naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da morfina ou mangiferina (30mg/kg). ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina; ^c p<0,05 vs mangiferina (30mg/kg) (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 1 – Efeito da mangiferina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraperitoneal de ácido acético 0,6% (10mL/Kg). Naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da morfina ou mangiferina 30mg/kg. Os valores representam média \pm E.P.M. do número de contorções abdominais obtidas em um período de 20 min. ^a $p < 0,05$ vs veículo; ^b $p < 0,05$ vs morfina; ^c $p < 0,05$ vs mangiferina 30mg/kg (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.2 Teste da formalina em camundongos

O efeito da mangiferina no teste de nocicepção induzida por formalina, em camundongos está demonstrado na tabela 2 e no gráfico 2.

A mangiferina na dose de 100 mg/Kg, v.o., reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata na 1ª fase do teste (0-5 min), representando uma redução de 60,69% quando comparado ao grupo veículo. Na 2ª fase do teste (20-25 min), as doses de 30 e 100 mg/Kg de mangiferina reduziram significativamente o tempo de lambertura da pata quando comparadas ao grupo veículo, apresentando uma redução de 74,3 e 93,5%, respectivamente.

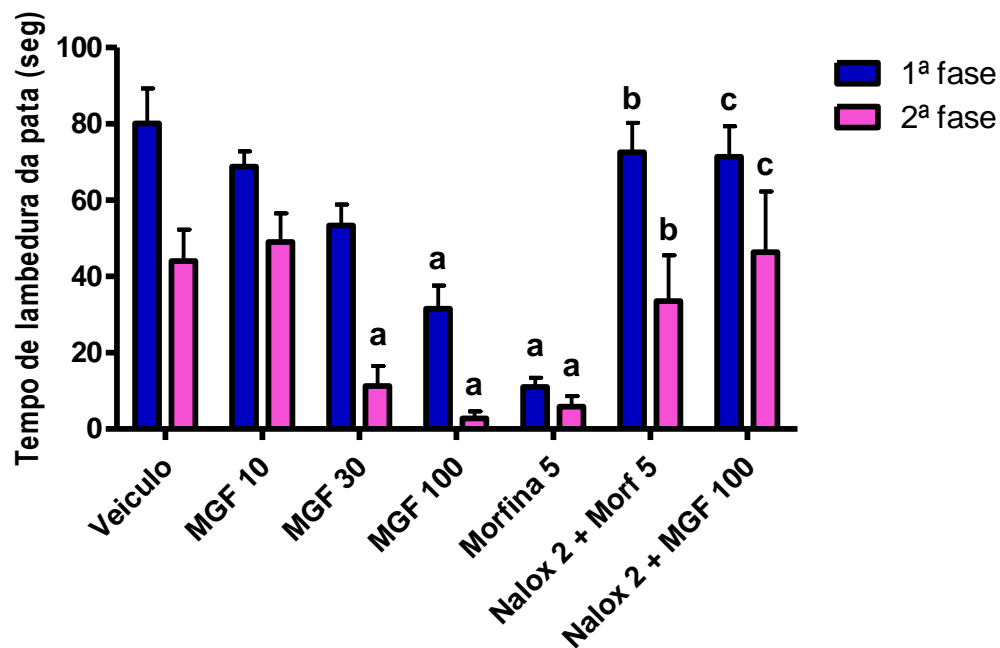
A morfina (5 mg/kg, s.c.) reduziu significativamente ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata nas duas fases do teste, obtendo uma redução de 86,27% na 1ª fase e de 86,70% na 2ª fase, quando comparada ao grupo veículo. A administração de naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi capaz de antagonizar o efeito antinociceptivo da morfina e da mangiferina 100mg/kg, nas duas fases do teste.

Tabela 2 – Efeito da mangiferina no teste da formalina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata (seg)	
		1 ^a fase	2 ^a fase
Veículo	-	80,14 ± 9,19	44,00 ± 8,30
Mangiferina	10, v.o.	68,83 ± 3,93	49,00 ± 7,58
	30, v.o.	53,40 ± 5,49	11,29 ± 5,25 ^a
	100, v.o.	31,50 ± 6,15 ^a	2,83 ± 1,75 ^a
Morfina	5, s.c.	11,00 ± 2,44 ^a	5,85 ± 2,72 ^a
Naloxona + Morfina	2, i.p. + 5, s.c.	72,50 ± 7,75 ^b	16,00 ± 7,46 ^b
Naloxona + Mangiferina	2, i.p. + 30, v.o	71,38 ± 7,99 ^c	46,40 ± 15,87 ^c

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em seg. A mangiferina e o veículo foram administrados 60 min antes e a morfina 30 min antes da injeção de formalina 1% (20µL/animal) na pata traseira direita. A naloxona foi administrada 15 min antes da morfina ou da mangiferina (100mg/kg). O tempo gasto, em seg, pelo animal lambendo a pata foi registrado durante os períodos de 0-5 min (1^a. fase) e 20-25 min (2^a. fase) após administração da formalina.^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina; ^c p<0,05 vs mangiferina 100 mg/kg (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 2 – Efeito da mangiferina no teste da formalina em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em salina, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5 mg/Kg, s.c.) 30 min antes da administração subplantar de formalina 1% (20 μ L/animal) na pata traseira direita. Naloxona (Nalox 2 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da morfina ou mangiferina 100mg/kg. Os valores representam a média \pm E.P.M. do tempo de lambedura da pata, em seg, observado de 0-5 min (1ª fase) e de 20-25 min (2ª fase), após a injeção da formalina. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina; ^c p<0,05 vs mangiferina 100 mg/kg (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.3 Teste da capsaicina em camundongos

O efeito da mangiferina no teste de nocicepção induzida por capsaicina, em camundongos, está demonstrado na tabela 3 e no gráfico 3.

A mangiferina nas doses de 10, 30 e 100 mg/Kg, v.o., e a morfina (5 mg/kg, s.c.) reduziram de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata para $41,00 \pm 11,28$, $36,50 \pm 4,93$, $28,40 \pm 7,78$ e 0 ± 0 seg, respectivamente, correspondendo a uma inibição de 44,6%, 50,67%, 61,62% e 100% quando comparados ao veículo (74,0 seg).

6.3.1 Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

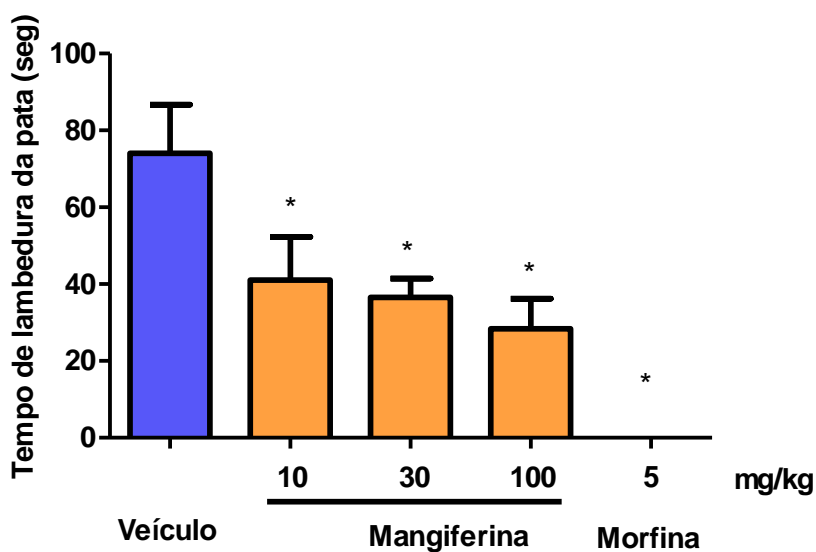
A mangiferina (30mg/kg) reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata para $33,83 \pm 5,28$ seg, quando comparada ao grupo veículo ($76,71 \pm 10,40$ seg), representando uma inibição de 55,89%. Os animais tratados com vermelho de rutênio (VR, 3 mg/Kg, s.c.), um antagonista não seletivo de receptores de potencial transitório (TRP), apresentaram redução significativa ($p < 0,05$) no tempo de lambertura da pata para $54,14 \pm 5,02$ seg, representando redução de 29,42% em relação ao grupo veículo. O efeito antinociceptivo da mangiferina (30 mg/Kg, v.o.) não foi antagonizado ($39,43 \pm 4,00$ seg) de forma significativa na presença de vermelho de rutênio (3 mg/Kg, s.c.) (tabela 4 e gráfico 4).

Tabela 3 – Efeito da mangiferina no teste da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	74,00± 12,70
Mangiferina	10, v.o.	41,00± 11,28 *
	30, v.o.	36,50± 4,93 *
	100, v.o.	28,40± 7,78 *
Morfina	5, s.c.	0±0 *

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). * p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 3 – Efeito da mangiferina no teste da capsaicina em camundongos.



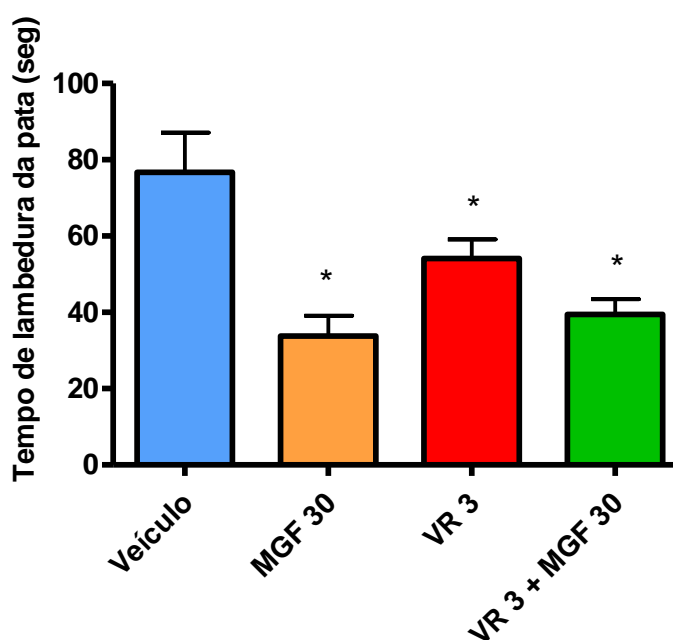
Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. * p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 4 – Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	76,71± 10,40
Mangiferina	30, v.o.	33,83± 5,28 ^a
Vermelho de Rutênio (VR)	3, s.c.	54,14± 5,02 ^a
VR + Mangiferina	5, i.p. + 30, v.o.	39,43± 4,00 ^a

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e vermelho de rutênio (VR) (3 mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Vermelho de rutênio foi administrado (3 mg/kg, s.c.) 15 min antes da administração de mangiferina (30 mg/kg).^a p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 4 - Envolvimento dos receptores de potencial transitório (TRP) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e vermelho de rutênio (VR 3 mg/kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Vermelho de rutênio (VR 3 mg/kg, s.c.) foi administrado 15 min antes da administração de mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.). Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. * p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.3.2 Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

A mangiferina (30mg/kg) reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata para $45,38 \pm 7,04$ seg, quando comparada ao grupo veículo ($96,00 \pm 11,06$ seg), representando uma inibição de 52,72%. Os animais tratados com capsazepina (5 mg/Kg, i.p.), um antagonista do receptor de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), apresentaram redução ($p < 0,05$) no tempo de lambertura da pata ($45,25 \pm 4,63$ seg), quando comparado ao grupo veículo. O efeito antinociceptivo da mangiferina (30 mg/Kg, v.o.) não foi bloqueado ($49,00 \pm 6,43$ seg) de forma significativa na presença de capsazepina (5 mg/Kg, i.p.) (tabela 5 e gráfico 5).

6.3.3 Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

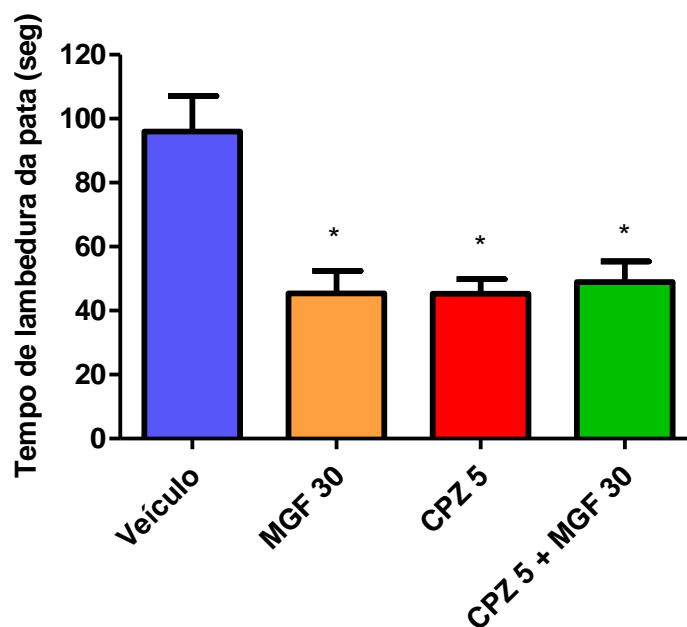
A mangiferina (30mg/kg) reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata para $28,6 \pm 2,06$ seg, quando comparada ao grupo veículo ($71,17 \pm 6,69$ seg), representando uma inibição de 59,81%. O efeito antinociceptivo da mangiferina (30 mg/Kg, v.o.) não foi bloqueado ($24,38 \pm 4,05$ seg) de forma significativa ($p < 0,05$) na presença do L-NAME (20mg/Kg, i.p.), um inibidor não seletivo da óxido nítrico sintase (NOS). L-Arginina (600 mg/Kg, i.p.), um aminoácido que é substrato para a síntese de óxido nítrico, reduziu significativamente ($p < 0,05$) em 41,82% do tempo de lambertura da pata, quando comparado ao veículo. A administração de L-NAME (20mg/Kg, i.p.) antagonizou o efeito antinociceptivo da L-arginina (600 mg/Kg, i.p.) (tabela 6 e no gráfico 6).

Tabela 5 – Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambadura da pata
Veículo	-	96,00± 11,06
Mangiferina	30, v.o.	45,38± 7,04 *
Capsazepina	5, i.p.	45,25± 4,63 *
Capsazepina + Mangiferina	5, i.p. + 30, v.o.	49,00± 6,43 *

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambadura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e capsazepina (5 mg/kg, i.p.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Capsazepina foi administrada (5 mg/kg, i.p.) 15 min antes da administração de mangiferina (30 mg/kg). * p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 5 – Envolvimento dos receptores de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.



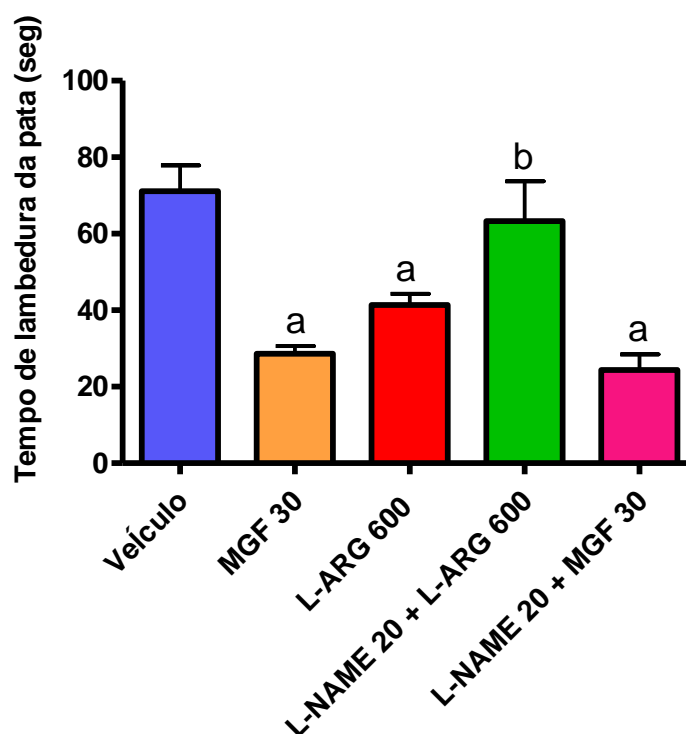
Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e capsazepina (CPZ 5 mg/kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6 μ g/20 μ L). Capsazepina (CPZ 5 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da administração de mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.). Os valores representam a média \pm E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. * $p < 0,05$ vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 6 – Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	71,17± 6,69
Mangiferina	30, v.o.	28,60± 2,06 ^a
L-arginina	600, i.p.	41,40± 2,92 ^a
L-NAME + L-arginina	20, i.p. + 600, i.p.	63,33± 10,39 ^b
L-NAME + Mangiferina	20, i.p. + 30, v.o.	24,38± 4,05 ^a

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e L-arginina (600mg/kg, i.p.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). L-NAME (20 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da L-arginina ou mangiferina. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs L-arginina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 6 – Envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e L-arginina (L-ARG 600 mg/kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). L-NAME (20 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da L-arginina ou mangiferina. Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs L-arginina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.3.4 Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

A mangiferina (30 mg/kg) e a morfina (5 mg/kg, s.c.) reduziram significativamente ($p < 0,05$) o tempo de lambadura da pata para $36,50 \pm 4,93$ e 0 ± 0 seg, obtendo uma redução de 50,67% e 100%, respectivamente, quando comparada ao grupo veículo ($74,0 \pm 12,7$ seg). A administração de naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi capaz de antagonizar o efeito antinociceptivo da morfina e da mangiferina (30 mg/kg) (tabela 7 e gráfico 7).

6.3.5 Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

A mangiferina (30 mg/kg) e a morfina (5 mg/kg, s.c.) reduziram significativamente ($p < 0,05$) o tempo de lambadura da pata para $42,86 \pm 3,24$ e $4,85 \pm 1,94$ seg, obtendo uma redução de 49,57% e 94,29%, respectivamente, quando comparada ao grupo veículo ($85,00 \pm 10,34$ seg). A administração de naloxonazina (30 mg/kg, i.p.), um antagonista específico para receptor μ -opióide, não foi capaz de antagonizar o efeito antinociceptivo da mangiferina (30 mg/kg). O efeito da morfina foi parcialmente antagonizado pela administração de naloxonazina (30 mg/kg) (tabela 8 e gráfico 8).

6.3.6 Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

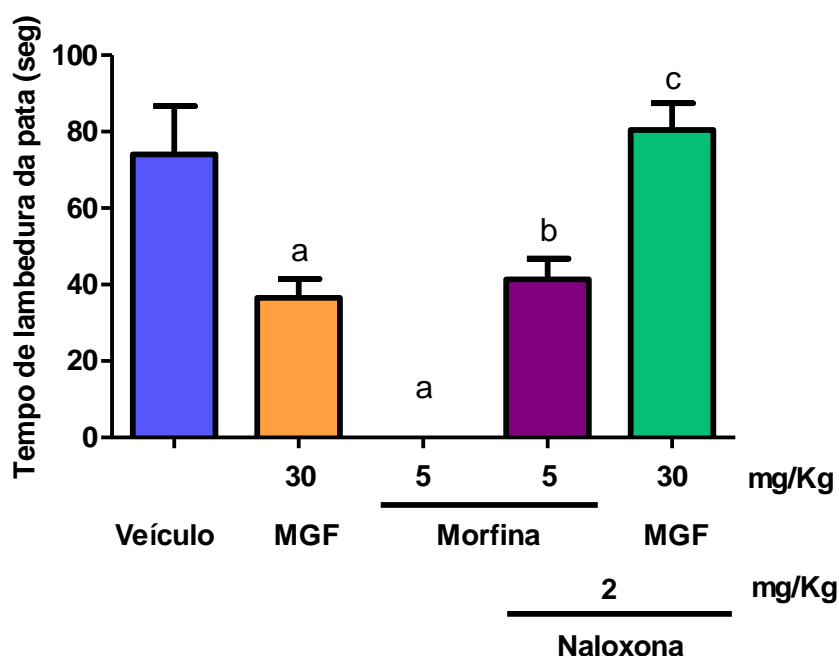
A mangiferina (30 mg/kg) reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambadura da pata para $28,6 \pm 2,06$ seg, quando comparada ao grupo veículo ($71,17 \pm 6,69$ seg), representando uma inibição de 59,81%. Os animais tratados com diazóxido (3 mg/Kg, i.p.), um agonista dos canais de potássio, não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) no tempo de lambadura da pata ($37,57 \pm 7,04$ seg), quando comparado ao grupo veículo. O efeito do diazóxido (3 mg/Kg, i.p.) e da mangiferina (30 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado pela glibenclamida, um bloqueador de canais de potássio (tabela 9 e gráfico 9).

Tabela 7 - Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	74,00± 12,70
Mangiferina	30, v.o.	36,50± 4,93 ^a
Morfina	5, s.c.	0±0 ^a
Naloxona + Morfina	2, i.p. + 5, s.c.	41,38± 5,41 ^{a,b}
Naloxona + Mangiferina	2, i.p. + 30, v.o.	80,43± 7,06 ^c

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da morfina ou mangiferina. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina; ^c p<0,05 vs mangiferina (30mg/kg) (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 7 - Envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos



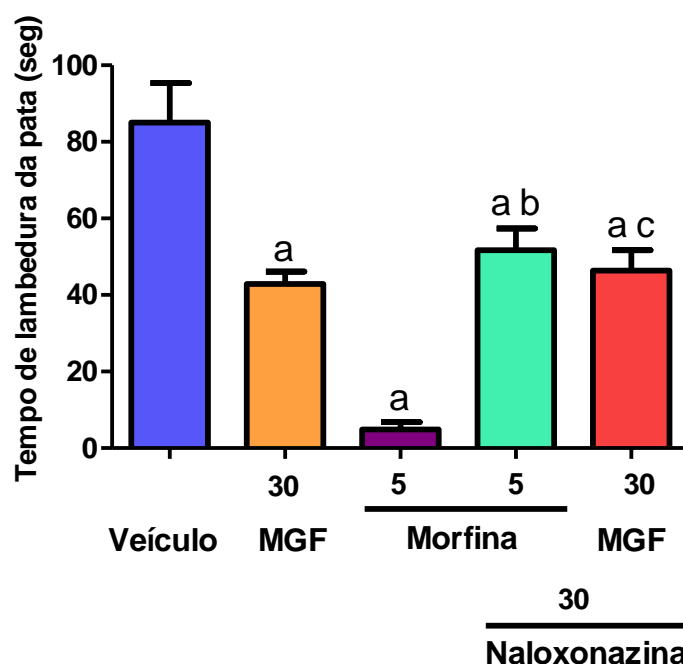
Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Naloxona (2 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da morfina ou mangiferina. Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina; ^c p<0,05 vs mangiferina 30mg/kg (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 8 - Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambadura da pata
Veículo	-	85,00± 10,34
Mangiferina	30, v.o.	42,86± 3,24 ^a
Morfina	5, s.c.	4,85±1,94 ^a
Naloxonazina + Morfina	30, i.p. + 5, s.c.	51,67± 5,73 ^{a b}
Naloxonazina + Mangiferina	30, i.p. + 30, v.o.	46,40± 5,32 ^a

Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambadura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6 μ L/20 μ L). Naloxonazina (30 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da morfina ou mangiferina. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 8 - Envolvimento do receptor opióide μ no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos



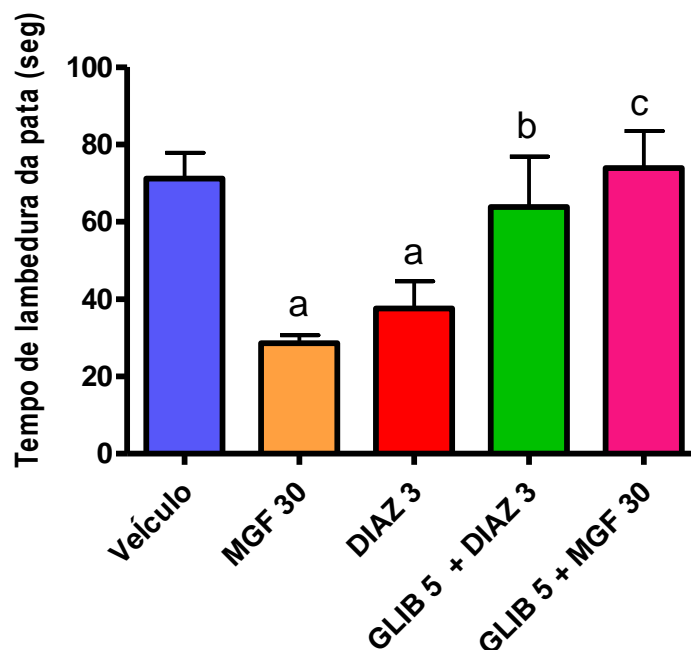
Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e morfina (5mg/kg, s.c.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6 μ g/20 μ L). Naloxonazina (30 mg/kg, i.p.) foi administrado 15 min antes da morfina ou mangiferina. Os valores representam a média \pm E.P.M. do tempo de lambadura da pata em um período de observação de 5 min. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs morfina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 9 – Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	71,17± 6,69
Mangiferina	30, v.o.	28,60± 2,06 ^a
Diazóxido	3, i.p.	37,57 ± 7,04 ^a
Glibenclamida + Diazóxido	5, i.p. + 3, i.p.	63,86 ± 13,00 ^b
Glibenclamida + Mangiferina	5, i.p. + 30, v.o.	73,88 ± 9,60 ^c

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e Diazóxido (3 mg/kg, i.p.) 30 min antes da administração intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes do diazóxido ou mangiferina. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs diazóxido; ^c p<0,05 vs mangiferina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 9 – Envolvimento dos canais de potássio no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e diazóxido (DIAZ 3 mg/kg, i.p.) 30 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). Glibenclamida (GLIB 5 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes do diazóxido ou mangiferina. Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs diazóxido; ^c p<0,05 vs mangiferina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.3.7 Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos

A mangiferina (30mg/kg) reduziu de forma significativa ($p < 0,05$) o tempo de lambertura da pata para $33,83 \pm 5,28$ seg, quando comparada ao grupo veículo ($76,71 \pm 10,40$ seg), representando uma inibição de 55,89%. Os animais tratados com 8-fenilteofilina (8 mg/Kg, i.p.), um antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2, apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) no tempo de lambertura da pata ($40,33 \pm 7,41$ seg), quando comparado ao grupo veículo. O efeito antinociceptivo da mangiferina (30 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado ($91,83 \pm 3,78$ seg) de forma significativa ($p < 0,05$) na presença de 8-fenilteofilina (8 mg/Kg, i.p.) (tabela 10 e gráfico 10).

6.4 Teste da placa quente em camundongos

O resultado da administração de mangiferina no teste da placa quente, em camundongos, está demonstrado na tabela 11.

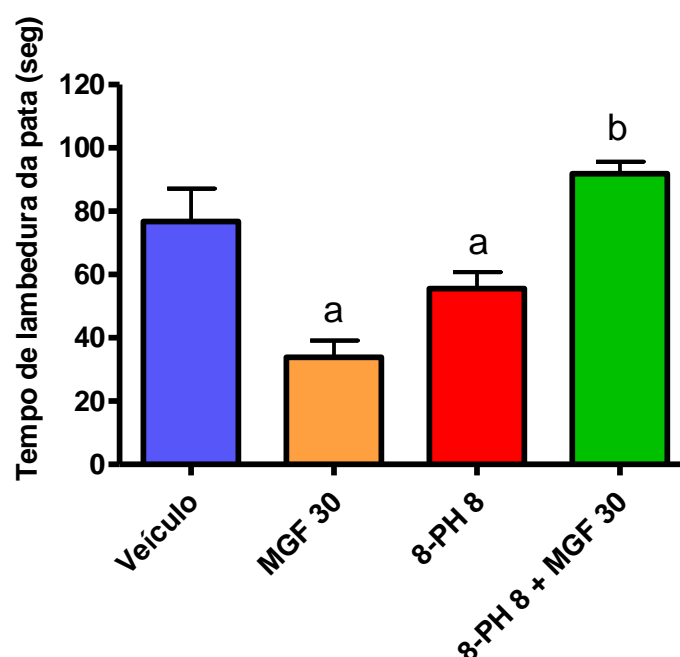
A mangiferina, nas doses de 10, 30 e 100 mg/Kg, v.o., não prolongou significativamente ($p > 0,05$) o tempo de reação dos animais à placa quente durante o tempo de observação (30-120min). A morfina (5 mg/kg, s.c.), utilizada como controle positivo, prolongou significativamente ($p < 0,05$) o tempo de reação à placa quente, nos tempos de 30, 60 e 90 minutos.

Tabela 10 – Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.

Grupos	Dose mg/kg, via	Tempo de lambedura da pata
Veículo	-	76,71± 10,40
Mangiferina	30, v.o.	33,83± 5,28 ^a
8-fenilteofilina	8, i.p.	40,33± 7,41 ^a
8-fenilteofilina + Mangiferina	8, i.p. + 30, v.o.	91,83± 3,78 ^b

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do tempo de lambedura da pata em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µL/20µL). 8-fenilteofilina (8-PH 8 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da administração de mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.). ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs mangiferina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Gráfico 10 – Envolvimento dos receptores de adenosina no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da capsaicina em camundongos.



Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) ou mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes da injeção intraplantar de capsaicina (1,6µg/20µL). 8-fenilteofilina (8-PH 8 mg/kg, i.p.) foi administrada 15 min antes da administração de mangiferina (MGF 30 mg/kg, v.o.). Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de lambedura da pata em um período de observação de 5 min. ^a p<0,05 vs veículo; ^b p<0,05 vs mangiferina (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 11 – Efeito da administração de mangiferina no teste da placa quente em camundongos.

Grupos	Tempo de Reação (seg)				
	0	30	60	90	120 min
Veículo	17,31±1,53	18,61±2,88	18,60±1,85	18,15±1,20	20,63±1,98
MGF 10	17,29±1,66	18,01±1,98	23,35±2,45	23,84±2,71	25,21±2,44
MGF 30	16,05±1,59	20,34±2,44	21,75±1,53	23,51±2,96	27,48±4,06
MGF 100	15,59±1,48	22,89±2,45	23,43±2,37	25,26±1,31	18,43±1,67
Morfina 5	17,41±6,35	44,99±0,01 *	38,76±2,76 *	35,08±3,83 *	26,14±3,23

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) do tempo de reação à placa quente em seg. O tempo de reação dos animais à placa quente foi avaliado antes e 30, 60, 90 e 120 min após os tratamentos. Os animais receberam veículo, mangiferina (MGF 10, 30 e 100 mg/Kg, v.o.) ou morfina (5 mg/Kg, s.c.). * p<0,05 vs grupo veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

6.5 Teste de imersão da cauda em camundongos

O resultado da administração de mangiferina no teste de imersão da cauda, em camundongos, está demonstrado na tabela 12.

A mangiferina, nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, v.o., não prolongou significativamente ($p>0,05$) o tempo de retirada da cauda dos animais nos tempos de 30-150 minutos após os tratamentos. A morfina (5 mg/kg, s.c.), utilizada como controle positivo, prolongou significativamente ($p<0,05$) o tempo de retirada da cauda, em todos os tempos observados após o tratamento.

6.6 Teste do campo aberto em camundongos

A tabela 13 demonstra o resultado da administração oral de mangiferina no teste do campo aberto. A mangiferina nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, v.o., não alterou significativamente ($p>0,05$) o número de quadrantes explorados pelos animais. O diazepam (1 mg/kg i.p.), um benzodiazepínico utilizado como controle positivo, reduziu significativamente a quantidade de quadrantes explorados de $45,25\pm 5,40$ (veículo) para $23,17\pm 5,36$.

6.7 Teste do rota-rod em comundongos

A tabela 14 demonstra o resultado da administração oral de mangiferina no teste do rota-rod. A mangiferina nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, v.o., não alterou significativamente ($p>0,05$) o número de quedas dos animais da barra girando a uma velocidade de 4 rpm, observado em um período de 60 seg, com o número máximo de quedas igual a 3 . O diazepam (1 mg/kg i.p.) aumentou significativamente o número de quedas de $0,37\pm 0,26$ (veículo) para $2,66\pm 0,33$.

Tabela 12 – Efeito da mangiferina no teste de imersão da cauda em camundongos.

Grupos	Tempo de Reação (seg)				
	0	30	60	90	120 min
Veículo	2,76±0,32	2,79±0,38	2,56±0,49	2,34±0,21	2,36±0,33
MGF 10	2,97±0,30	2,90±0,13	2,89±0,27	3,22±0,30	2,75±0,11
MGF 30	2,77±0,36	2,20±0,14	2,92±0,27	3,24±0,18	3,59±0,27
MGF 100	2,50±0,33	3,27±0,50	3,47±0,09	3,70±0,10	3,58±0,08
Morfina 5	3,15±0,47	5,23±0,49 *	6,49±0,94 *	7,13±0,74 *	5,63±0,75 *

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) do tempo de retirada da cauda, em seg, na água a temperatura de $51 \pm 0,5$ °C. O tempo de retirada da cauda foi avaliado antes (0) e 30, 60, 90, 120 e 150 min após os tratamentos. Os animais receberam veículo, mangiferina (MGF 10, 30 e 100 mg/Kg, v.o.) ou morfina (5 mg/Kg, s.c.). Os dados representam a média ± EPM. * $p < 0,05$ vs grupo veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 13 – Efeito da mangiferina no teste do campo aberto em camundongos.

Grupos	Dose	Número de quadrantes explorados/5min
	(mg/kg, via)	
Veículo	-	45,25± 5,40
Mangiferina	10, v.o.	44,25± 4,81
	30, v.o.	38,38± 3,62
	100, v.o.	43,25± 4,57
Diazepam	1, i.p.	23,17± 5,36 *

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) do número de campos explorados em 5 min de observação. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) e mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e diazepam (1mg/kg, i.p.) 30 min antes do início da observação. * $p < 0,05$ vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

Tabela 14 – Efeito da mangiferina no teste do rota-rod em camundongos.

Grupos	Dose	Número de quedas/1min
	(mg/kg, via)	
Veículo	-	0,37±0,26

Mangiferina	10, v.o.	0,50±0,27
	30, v.o.	0,50±0,27
	100, v.o.	0,37±0,26
Diazepam	1, i.p.	2,66±0,33 *

Os valores estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) do número de quedas em 1 min de observação, com o número máximo de quedas igual a 3. Veículo (2% Tween 80 em água destilada, 10mL/kg, v.o.) e mangiferina (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.) foram administrados 60 min antes e diazepam (1mg/kg, i.p.) 30 min antes do início da observação. *p<0,05 vs veículo (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

7. DISCUSSÃO

Uma extensão da definição em que a dor é a percepção de uma sensação nociceptiva, envolve dois componentes da dor, a nocicepção e a percepção. A percepção é uma função integrativa modulada por condições emocionais, motivacionais e psicológicas bem como experiências de vida de cada pessoa. A nocicepção, ou sensação nociceptiva resulta da ativação de neurônios sensoriais primários específicos. A partir destes conceitos, dor seria o termo mais adequado para o homem, enquanto que nocicepção seria mais indicado para modelos experimentais (NOBACK *et al.*, 1999).

A investigação de mecanismos neurais subjacentes à analgesia depende de testes que forneçam medidas objetivas em modelos animais (LEVINE *et al.*, 1980). Por envolver fatores fisiológicos e psicológicos, em animais, a dor é avaliada de forma indireta. Assim, os modelos experimentais animais de dor, chamados de modelos de nocicepção (TJØLSEN *et al.*, 1992), representam o ponto de partida para a caracterização farmacológica de novos compostos antinociceptivos (LAPA *et al.*, 2007).

Apesar dos animais não apresentarem a capacidade de comunicar verbalmente a ocorrência de dor, quando são submetidos a um estímulo reconhecidamente nociceptivo, eles exibem respostas comportamentais, motoras e fisiológicas semelhantes às observadas nos seres humanos. A partir da avaliação destes parâmetros é possível inferir que um animal está experimentando uma resposta algica, avaliar sua intensidade e estudar como substâncias potencialmente analgésicas interferem no processo, por comparação com drogas-padrão (LAPA *et al.*, 2007).

O tratamento de dores inflamatórias e neuropáticas é um grande problema na área clínica, uma vez que as drogas existentes apresentam capacidade limitada e manifestam efeitos colaterais indesejáveis. Têm sido pesquisadas drogas alternativas que possuam boa eficácia e segurança reduzindo a dor neuropática e inflamatória e com uma estratégia para interromper a transição da dor aguda para a crônica (HOLANDA PINTO, *et al.*, 2008). Vários produtos de origem vegetal já foram avaliados quanto à sua eficácia em modelos de nocicepção (CAMPOS *et al.*, 1997; VASCONCELOS *et al.*, 2003; MONSEF *et al.*, 2004; ABDEL-SALAM, 2005; GOMES *et al.*, 2005;

LIBROWSKI *et al.*, 2005; PEDRAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008; CECHINEL FILHO *et al.*, 2009; LOPES *et al.*, 2010; CUI *et al.*, 2010; RAMIREZ *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2010; SULAIMAN *et al.*, 2010; GARATEIX *et al.*, 2011; MORUCCI *et al.*, 2012; QUINTÃO *et al.*, 2012).

Vários estudos sugerem que o estresse oxidativo modifica a nocicepção experimental (VIGGIANO *et al.*, 2005; HACIMUFTUOGLU *et al.*, 2006; GARRIDO-SUÁREZ *et al.*, 2009; MA *et al.*, 2009). Nesta pesquisa, foi avaliada a atividade antinociceptiva da mangiferina (2-C-*b*-D-glicopiranosil-1,3,6,7-tetrahidroxi-xantona), uma xantona C-glicosilada, isolada de *Mangifera indica* L. (Anacardiaceae) que exibe atividade antioxidante. A estrutura xantonóide da mangiferina, com ligação C-glicosil e componente polihidroxi parece ser crucial para sua habilidade de sequestrar radicais livres, levando a um potente efeito antioxidante. Uma série de atividades biológicas da mangiferina têm sido sugeridas, incluindo anti-inflamatória, antidiabética, cardioprotetora e hepatoprotetora (YOSHIKAWA *et al.*, 2002; MURUGANANDAN *et al.*, 2005; BHATIA *et al.*, 2008; PRABHU *et al.*, 2009; DAS *et al.*, 2012). Estes efeitos podem ser explicados pela sua capacidade antioxidante, bem como sua habilidade para modular várias vias inflamatórias.

As doses de mangiferina empregadas neste estudo (10, 30 e 100mg/kg) podem ser consideradas seguras, uma vez que o valor da DL₅₀ da mangiferina em camundongos foi de 400mg/kg, por via oral (JAGETIA; BALIGA, 2005).

Cinco modelos agudos de testes nociceptivos foram utilizados. Dentre estes, três modelos de nocicepção química – teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético (KOSTER *et al.*, 1959), teste da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987), teste da capsaicina (SAADÉ *et al.*, 2002); e dois modelos de nocicepção térmica – teste da placa quente (EDDY; LEIMBACH, 1953; ANKIER, 1974) e teste de imersão da cauda (JANSSEN *et al.*, 1963).

O mecanismo de ação da mangiferina sobre os receptores opióides foi investigado através da administração de morfina, agonista opióide e de seu antagonista, naloxona. A morfina exerce sua ação analgésica tanto em terminais nociceptivos espinhais ou sítios centrais superiores, que envolvem a transmissão ou controle da dor, quanto em terminais nociceptivos periféricos

(MEISER; LAUBENTHAL, 1997; LIKAR *et al.*, 1998). A naloxona bloqueia os efeitos de agonistas opióides como a morfina, bem como a de alguns agonistas parciais (GOZZANI, 1994).

O teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético trata-se de um modelo simples de dor visceral, que embora seja considerado não específico, devido à sua sensibilidade a relaxantes musculares e outras drogas analgésicas, é um método muito sensível e conveniente para triagem de compostos com efeito antinociceptivo e permite avaliar a atividade antinociceptiva de várias substâncias que atuam em nível central e/ou periférico. As contorções caracterizam-se por contração e rotação do abdômen, seguida pela extensão de uma ou ambas as patas traseiras e a contagem do número de contorções ocorridas em um intervalo de tempo pré-determinado é tomada como índice da resposta nociceptiva (KOSTER *et al.*, 1959; COLLIER *et al.*, 1968; LE BARS *et al.*, 2001).

Neste estudo, a mangiferina (30 e 100mg/kg, v.o.) e a morfina (5mg/kg, s.c.) reduziram o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Este efeito foi revertido pela naloxona (2mg/kg, i.p.), o que sugere a participação do sistema opióide no mecanismo de ação da mangiferina. Dar e colaboradores (2005), demonstraram uma atividade antinociceptiva da mangiferina, isolada de *Bombax ceiba*, no teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, com uma DE_{50} de $12,53 \pm 3,0$ mg/kg, por via intraperitoneal. Corroborando com os nossos dados, a naloxona também foi capaz de reverter a atividade antinociceptiva da mangiferina.

O ácido acético induz a liberação de mediadores endógenos como prostaglandinas, bradicinina e citocinas (TNF- α , IL-1 β e IL-8) que estimulam os neurônios nociceptivos, sensíveis aos antiinflamatórios esteroidais e aos opióides (COLLIER *et al.*, 1968; IKEDA *et al.*, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2000). A nocicepção promovida pelo ácido acético também pode ser mediada pela dissociação dos prótons presentes neste ácido, que estimulam os receptores de potencial transitório vanilóide subtipo 1 (TRPV1) e canais iônicos sensíveis ao ácido (ASICs) localizados nos neurônios aferentes primários (IKEDA *et al.*, 2001; JULIUS; BASBAUM, 2001; COUTAUX *et al.*, 2005; FEIN, 2011).

Nossos resultados sugerem que a mangiferina pode estar suprimindo a resposta induzida pelo ácido acético através da ativação direta de receptores opióides, no entanto, a contribuição de seus efeitos antiinflamatórios inibindo a produção de prostaglandinas (WANG *et al.*, 1994; HSU *et al.*, 1997) e TNF- α (GARRIDO *et al.*, 2004) está menos clara. O resultado baseado apenas no teste de contorções abdominais é insuficiente para determinar se a antinocicepção da mangiferina é um resultado de uma ação central ou periférica.

O teste da formalina é considerado um teste que mais se assemelha a dor aguda em humanos (MURRAY *et al.*, 1988). A vantagem deste modelo de nocicepção é que se pode discriminar a dor de ação central e/ou periférica. A nocicepção induzida pela formalina pode ser distinguida em duas fases. A primeira fase da resposta inicia-se imediatamente após a injeção da formalina sendo considerada como dor neurogênica. A segunda fase, que aparece um pouco mais tarde, é considerada como uma combinação da reação inflamatória no tecido periférico (dor inflamatória) e alterações no processamento central da nocicepção. Analgésicos centrais, como os narcóticos, inibem as duas fases do teste, enquanto drogas que agem periféricamente, como os esteroides (ex. dexametasona) e anti-inflamatórios não esteroidais, suprimem apenas a segunda fase do teste (HUNSKAAR; HOLE, 1987; TJØLSEN *et al.*, 1992).

Neste trabalho, mangiferina na dose de 100mg/kg, via oral, inibiu significativamente as duas fases do teste da formalina, enquanto a dose de 30mg/kg, inibiu apenas a segunda fase do teste. A morfina (5 mg/kg, s.c.) inibiu significativamente as duas fases do teste. O efeito antinociceptivo da mangiferina (100mg/kg, v.o.) e da morfina foram antagonizados pela naloxona (2 mg/kg, i.p.), indicando a participação de um mecanismo opióide na ação da mangiferina.

Vários trabalhos demonstram que a administração de formalina leva a liberação de diferentes mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, óxido nítrico, glutamato, cininas, entre outros (HUNSKAAR; HOLE, 1987; TJØLSEN *et al.*, 1992; SANTOS; CALIXTO, 1997; SANTOS *et al.*, 1998), que excitam as terminações nervosas, gerando potenciais de ação e despolarizando a

membrana neuronal (CARVALHO, 1999; BASBAUM; JESSEL, 2003; VERRI JR *et al.*, 2006).

A formalina age também através da ativação de receptores TRPA1 (MCNAMARA *et al.*, 2007), que são canais iônicos não seletivos, expressos preferencialmente em neurônios nociceptivos primários. Os receptores TRPA1 são ativados por compostos irritantes (p.ex. óleo de mostarda), baixas temperaturas (17°C), substâncias eletrofílicas ou através de mediadores, tais como fosfolipase C (PLC) e proteína quinase A (PKA), que iniciam vias de sinalização celular e levam à ativação do receptor (STORY *et al.*, 2003; BANDELL *et al.*, 2004; BAUTISTA *et al.*, 2005; HINMAN *et al.* 2006; MACPHERSON *et al.* 2007; WANG *et al.* 2008).

Neste trabalho, o efeito antinociceptivo da mangiferina sugere que ela possa agir predominantemente por um mecanismo periférico. O efeito analgésico da morfina se dá por sua ação nos receptores opióides μ no gânglio da raiz dorsal, inibindo fibras nervosas que sinalizam a dor para o cérebro (KIEFFER, 1995). Os resultados apontam para o envolvimento do sistema opióide no efeito antinociceptivo da mangiferina no modelo da formalina, porém deve-se ainda levar em consideração a sua ação antiinflamatória (GARRIDO *et al.*, 2004; BHATIA *et al.*, 2008) que pode atuar inibindo mediadores inflamatórios capazes de sensibilizar os nociceptores.

Outro modelo de nocicepção química realizado neste estudo foi o teste da capsaicina (SAADÉ *et al.*, 2002). O efeito da capsaicina, e de substâncias agonistas semelhantes, é produzido através da ativação do receptor de potencial transitório da subfamília vanilóide TRPV1 (DEVESA *et al.*, 2011). Neste modelo foi investigada a participação de receptores de potencial transitório TRP e TRPV1, óxido nítrico (NO), sistema opióide e o papel da adenosina no mecanismo de ação da mangiferina.

Neste estudo, a mangiferina nas doses de 10, 30 e 100 mg/Kg, via oral, reduziu o tempo de lambadura da pata no teste da capsaicina. Com o intuito de verificar a participação de receptores TRP e mais especificamente TRPV1 no

modelo da capsaicina, foram utilizados vermelho de rutênio (3 mg/kg, s.c.), um bloqueador não seletivo de receptores TRP e capsazepina (5 mg/kg, i.p.), um antagonista de receptores TRPV1. Os resultados obtidos demonstram que a ação da mangiferina não depende dos receptores de potencial transitório investigados.

O envolvimento do óxido nítrico (NO) no efeito antinociceptivo da mangiferina foi investigado no modelo da capsaicina, através da administração de L-NAME (20 mg/kg, i.p.), um inibidor não seletivo da óxido nítrico sintase (NOS) e os resultados mostram que a mangiferina age independentemente da via do óxido nítrico.

Na presente pesquisa, no mesmo modelo foi investigada a participação do sistema opióide no mecanismo de ação da mangiferina. Os resultados demonstraram reversão da atividade antinociceptiva da mangiferina pelo antagonista opióide não seletivo, naloxona (2 mg/kg, i.p.), sugerindo o envolvimento de um mecanismo de ação opióide. Além disso, foi estudada a participação do receptor μ -opióide no mecanismo de ação da mangiferina, no entanto, os resultados obtidos não demonstraram o envolvimento deste receptor.

A participação dos canais de potássio no mecanismo de ação da mangiferina também foi investigada neste estudo, no modelo da capsaicina, através do uso da glibenclamida (5 mg/kg, i.p.), um bloqueador de canais de potássio. Os resultados apontaram para uma participação desses canais iônicos no mecanismo antinociceptivo desta xantona.

Neste trabalho foi avaliada no modelo da capsaicina, a participação dos receptores de adenosina na atividade antinociceptiva da mangiferina. Os resultados demonstram que o efeito antinociceptivo da mangiferina foi bloqueado na presença de 8-fenilteofilina (8 mg/kg), um antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2, indicando que esses receptores podem estar envolvidos no mecanismo de ação da mangiferina.

Sugere-se, portanto, que a mangiferina possa agir através de um mecanismo opióide, exercendo efeito sobre a abertura dos canais de potássio,

reduzindo assim a excitabilidade neuronal e resultando em um efeito inibitório a nível celular. A ativação dos receptores de adenosina A1 também é sugerida, provocando supressão da nocicepção na periferia. Além disso, uma vez que outros trabalhos têm demonstrado a ação antiinflamatória da mangiferina através da inibição de PGE₂ (GARRIDO *et al.*, 2004; BHATIA *et al.*, 2008), sugere-se ainda que esta xantona possa evitar a sensibilização dos nociceptores pela inibição de prostaglandinas.

Neste trabalho também foram realizados testes de nocicepção térmica, o primeiro deles foi o teste da placa quente. A placa aquecida a uma temperatura constante produz dois componentes comportamentais, que podem ser medidos em termos de tempos de reação, que são saltar ou lambear as patas traseiras. Ambos são considerados respostas integrativas a nível supraespinal. É, portanto, um teste seletivo para analgésicos de ação central, como a morfina, enquanto analgésicos periféricos são inativos ao estímulo térmico (EDDY; LEIMBACH, 1953).

No presente estudo, a mangiferina nas doses 10, 30 e 100 mg/Kg, via oral, não foi capaz de prolongar o tempo de reação dos animais à placa quente. Enquanto a morfina (5 mg/kg, via subcutânea), utilizada como controle positivo, prolongou este tempo de reação. Demonstrando deste modo que a mangiferina não exerce ação antinociceptiva a nível supraespinal.

Nossos resultados diferem dos dados obtidos por Dar *et al.* (2005), que demonstraram o efeito antinociceptivo da mangiferina (42,2 mg/kg, via intraperitoneal) no modelo da placa quente apenas no tempo de 90 minutos, e este efeito foi antagonizado pela naloxona.

O segundo teste nociceptivo térmico utilizado neste estudo foi o teste de imersão da cauda, no qual a cauda do animal é imersa na água aquecida e o aumento no tempo de reação (retirada da cauda) é considerado como uma atividade antinociceptiva central e de integração medular (RUJJANAWATE *et al.*, 2003). Nesta pesquisa, a mangiferina nas doses 10, 30 e 100 mg/kg não foi capaz de prolongar o tempo de retirada da cauda dos animais nos tempos observados. A morfina (5 mg/kg) prolongou o tempo de reação em todos os tempos observados.

Tem sido proposto que o reflexo de retirada da cauda envolve mecanismos espinhais, enquanto a nocicepção induzida no teste da placa quente envolve mecanismos supra-espinhais (YAKSH; RUDY, 1977). Em ambos os modelos experimentais, a mangiferina falhou em demonstrar atividade antinociceptiva, indicando que a xantona não apresenta ação a nível espinhal ou supra-espinhal. Zajac e colaboradores (2013) verificaram que a mangiferina administrada sistemicamente em ratos (300 mg/kg) não foi capaz de ultrapassar a barreira hemato-encefalica, concluindo ser improvável sua interação direta com componentes neurais centrais.

Fisiologicamente a dor é deflagrada por estímulos intensos e potencialmente lesivos que ativam os nociceptores, lesam o tecido e desencadeiam reação inflamatória com liberação de mediadores químicos (JULIUS; BASBAUM, 2001). Inúmeras evidências apontam para a participação de radicais livres de oxigênio e nitrogênio e do estresse oxidativo na manutenção central e periférica da hiperalgesia (KIM *et al.*, 2004; VIGGIANO *et al.*, 2005; KHATTAB, 2006; PARK *et al.*, 2006). Os radicais livres têm sido implicados como mediadores de lesão tecidual na dor em conjunto com mediadores pró-inflamatórios (DRAY, 1995).

O amplo espectro de propriedades farmacológicas da mangiferina tem nas suas propriedades antioxidantes, a base para alguns de seus efeitos biológicos, incluindo os efeitos antiinflamatório e imunomodulador (PINTO *et al.*, 2005). A atividade antioxidante da mangiferina deve-se, provavelmente, à sua capacidade para sequestrar radicais livres envolvidos na iniciação da peroxidação lipídica (SATO *et al.*, 1992).

O extrato da casca do caule ou de folhas de *Mangifera indica*, tem sido comercializado como produto fitoterápico e cosmético em Cuba, devido principalmente aos seus efeitos antioxidantes (NÚNEZ-SELLÉS *et al.*, 2002). Existe uma perspectiva em relação ao valor nutracêutico da manga, de que o mesmo seja reconhecido, em virtude das propriedades farmacológicas da mangiferina e da abundância de compostos fenólicos presentes, os quais estão entre os fitoquímicos encontradas em alimentos, com grande potencial benéfico à saúde. No fruto, a mangiferina é detectada em baixos níveis de concentração

na polpa (parte comestível), por outro lado, a casca contém elevados teores desta xantona e de outros compostos fenólicos, representando uma excelente fonte de substâncias antioxidantes para a composição de suplementos alimentares ou ração animal (CANUTO, 2009).

De acordo com Soja e colaboradores (2002), várias drogas analgésicas com ação depressora sobre o sistema nervoso central e muscular podem reduzir a coordenação motora em animais bem como a expressão de comportamentos nociceptivos. Nesse contexto, no presente estudo, os testes do campo aberto e rota-rod foram utilizados para excluir a possibilidade da ação antinociceptiva da mangiferina estar relacionada a distúrbios não-específicos da atividade locomotora dos animais. Os resultados mostraram que as doses de mangiferina que tiveram ação antinociceptiva não alteraram o desempenho motor dos camundongos.

Assim, neste trabalho foi confirmado que a mangiferina possui um importante efeito antinociceptivo em modelos de nocicepção aguda em camundongos, agindo predominantemente por um mecanismo periférico com envolvimento do sistema opióide, canais de potássio e receptores de adenosina para diminuir a resposta à dor induzida por estímulos químicos. Outros estudos sobre os mecanismos de ação da mangiferina são necessários para melhor compreensão das suas propriedades antinociceptivas e possíveis aplicações terapêuticas contra a dor associada ao dano tecidual.

8. CONCLUSÕES

- A mangiferina apresentou atividade antinociceptiva nos modelos experimentais de nocicepção química em camundongos (teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina e teste da capsaicina) em camundongos;
- A mangiferina não apresentou atividade antinociceptiva nos modelos experimentais de nocicepção térmica em camundongos (teste da placa quente e teste de retirada da cauda) em camundongos;
- O mecanismo antinociceptivo da mangiferina envolve participação do sistema opióide, canais de potássio e receptores da adenosina, comprovada pela reversão do seu efeito antinociceptivo pela naloxona, glibenclamida e 8-fenilteofilina, respectivamente;
- A mangiferina não alterou o desempenho motor dos camundongos, comprovado através dos testes do campo aberto e rota-rod.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-SALAM, O. M. E. Anti-Inflammatory, Antinociceptive, and Gastric Effects of *Hypericum perforatum* in Rats. **The Scientific World Journal**, v. 5, p. 585–596, ago. 2005.

ABU-SOUD, H. M; STUEHR, D. J. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 90, p. 10769-10772, nov. 1993.

ANBAR, M; GRATT, B. M. Role of nitric oxide in the physiopathology of pain. **J Pain Symptom Manage.**, v. 14, n. 4, p. 225-54, out. 1997.

ANKIER, S. I. New hot plate tests to quantify antinociceptive and narcotic antagonist activities. **Eur J of Pharmacology**, v. 27, mar. 1974.

ANVISA. RDC nº10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 21 ago. 2006.

AZEVEDO, A. C. S. 2006. **Estudo das enzimas oxidativas e presença de compostos bioativos em mangas (*Mangifera indica* L.) produzidas no Brasil**. Tese (Doutorado em Ciência de Alimentos). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

BALLY, I. S. E. ***Mangifera indica* (mango)**, ver. 3.1. In: Elevitch, C.R. (ed.). *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*. 2006.

BANDELL, M; STORY, G. M; HWANG, S. W; VISWANATH, V; EID, S. R; PETRUS, M. J; EARLEY, T. J; PATAPOUTIAN, A. Noxious Cold Ion Channel TRPA1s Activated by Pungent Compounds and Bradykinin. **Neuron**, v 41, p. 849–857, mar. 2004.

BARRETO, J. C; TREVISAN, M. T; HULL, W. E; ERBEN, G; BRITO, E. S; PFUNDSTEIN, B; WÜRTELE, G; SPIEGELHALDER, B; OWEN, R. W. Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica* L.). **J Agric Food Chem**, v. 23, n. 14, p. 5599-610, jun. 2008.

BASBAUM, A. I; JESSELL, T. M. **A percepção da dor**. In: Kandel, E. R.; Schwartz, J.H.; Jessen, T, M. *Princípios da neurociência*. Barueri, SP: Manole, p. 472-491, 2003.

BASBAUM, A; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G; JULIUS, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267–284, out. 2009.

BAUTISTA, D. M; MOVAHED, P; HINMAN, A; AXELSSON, H. E; STERNER, O; HÖGESTATT, E. D; JULIUS, D; JORDT, S. E; ZYGMUNT, P. M. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. **PNAS**, v. 102, n. 34, p. 12248–12252, ago. 2005.

BEVAN, S; ANDERSSON, D. A. TRP channel antagonists for pain--opportunities beyond TRPV1. **Curr Opin Investig Drugs.**, v. 10, n. 7, p. 655-63, jul. 2009.

BELTRÁN, A. E; ALVAREZ, Y; XAVIER, F. E; HERNANZ, R; RODRIGUEZ, J; NÚÑEZ, A. J; ALONSO, M. J; SALAICES, M. Vascular effects of the *Mangifera indica* L. extract (Vimang). **European Journal of Pharmacology**, v. 499, p. 297– 305, 2004.

BERARDINI, N; FEZER, R; CONRAD, J; BEIFUSS, U; CARLE, R. SCHIEBER, A. Screening of Mango (*Mangifera indica* L.) Cultivars for Their Contents of Flavonol O- and Xanthone C-Glycosides, Anthocyanins, and Pectin. **J. Agric. Food Chem**, v. 53, n. 5, p. 1563–1570, 2005.

BHATIA, V. K; RAMANATHAN, J. D; SESHADRI, T. R. Constitution of mangiferin. **Tetrahedron**. v. 23, p. 1363-1368. 1967.

BIDARRA, A. P. **Vivendo com a Dor: O cuidador e o doente com dor crónica oncológica**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências da Dor) – Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2010.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. Centro de Divulgação Universitária, Fortaleza, 1953.

BROADHURST, P. L. Determinants of emotionality in the rat: I situation factors. **Br. J. Psychol.**, v. 48, p. 1-12, 1957.

CAMPOS, R. O. P; SANTOS, A. R. S; VAZ, Z. R; PINHEIRO, T. R; PIZZOLATTI, M. G; CECHINEL FILHO, V; MONACHE, F. D; YUNES, R. A; CALIXTO, J. B. Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and preliminary study of a xanthone isolated from *Polygala Cwarissias* (Polygalaceae). **Life Sciences**, v. 61, n. 16, p. 1619-1624, 1997.

CANUTO, K. M. Propriedades químicas e farmacológicas de mangiferina: um composto bioativo de manga (*Mangifera indica* L). **Embrapa Semi-Árido Documentos**, 27 p, 2009.

CARVALHO, M. M. J. **Dor: um estudo multidisciplinar**. São Paulo: Summus, 1999.

CARVALHO R. R; PELLIZZON, C. H; JUSTULIN, L, FELISBINO, S. L; VILEGAS, W; BRUNI, F; LOPES-FERREIRA, M; HIRUMA-LIMA, C. A. Effect of mangiferin on the development of periodontal disease: involvement of lipoxin A4, anti-chemotaxic action in leukocyte rolling. **Chem Biol Interact.**, v. 179, p. 344-350, 2009.

CECHINEL FILHO V, MEYRE-SILVA C, NIERO R. Chemical and pharmacological aspects of the genus *Calophyllum*. **Chem Biodivers.**, v. 6, n. 3, p. 313-27, mar. 2009.

CHOPRA, R. N; NAYAR, S. R; CHOPRA, I. C. **Glossary of Indian Medicinal Plants**. CSIR, New Delhi, p. 161, 1956.

COLEMAN, J. W. Nitric oxide in immunity and inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 1, p. 1397–1406, 2001.

COLLIER, H. O. J; DINNEEN, L. C; JOHNSON, C. A; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. **Br. J. Pharmac, Chemother**, v. 32, n. 2, p. 295-310, 1968.

CORREIA, S. J; DAVID, J. P; DAVID, J. M. Metabólitos Secundários de Espécies de Anacardiaceae. **Quim. Nova**, v. 29, n. 6, p. 1287-1300, 2006.

COUTAUX, A; ADAM, F; WILLER, J. C; LE BARS, D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. **Joint Bone Spine**, v. 72, p. 359–371, 2005.
CUI, J; HU, W; CAI, Z; LIU, Y; LI, S; TAO, W; XIANG, H. New medicinal properties of mangostins: Analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of *Garcinia mangostana* L. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 95, p. 166–172, jan. 2010.

DAR, A; FAIZI, S; NAQVI, S; ROOME, T; ZIKR-UR-REHMAN, S; ALI, M. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship. **Biol Pharm Bull**, v. 28, p. 596-600. 2005.

DAS, J; GHOSH, J; SIL, P. C. Mangiferin exerts hepatoprotective activity against D-galactosamine induced acute toxicity and oxidative/nitrosative stress via Nrf2-NF κ B pathways. **Toxicol Appl Pharmacol.**, v. 260, p. 35-47, 2012.

DEVESA, I; PLANELLS-CASES, R; FERNÁNDEZ-BALLESTER, G; GONZÁLEZ-ROS, J. M; FERRER-MONTIEL, A; FERNÁNDEZ-CARVAJAL, A. Role of the transient receptor potential vanilloid 1 in inflammation and sepsis. **Journal of Inflammation Research**, v. 4, P. 67-81, 2011.

DHAWAN, B. N; CESSÉLIN, F; RAGHUBIR, R; REISINE, T; BRADLEY, P. B; PROTOGHESE, P. S; HAMAN, M. Classification of opioid receptors. **Pharmacol Rev**, v. 48, p. 567–592, 1996.

DIDEROT, N. T; SILVERE, N; ETIENNE, T. Xanthonés as therapeutic agents: chemistry and pharmacology. **Lead Molecules from Natural Products**, 2006.

DJOUHRI, L; LAWSON, S. N. A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to the other afferent A-fiber neurons in mammals. **Brain Research Reviews**, v. 46, p.131-145, 2004.

DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, p. 125-131, 1995.

DUNHAM, N. W; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.**, v. 46, n. 3, p. 208-9, mar. 1957.

DUNWIDDIE, T. V. The physiological role of adenosine in the central nervous system. **Int Rev Neurobiol.**, v. 27, p. 63-139, 1985.

EDDY, N. B; LEIMBACH, D. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyland dithienylbutylamines. **J Pharmacol Exp Ther.**, 107:385– 393, 1953.

EIADTHONG, W; YONEMORI, K; SUGIURA, A; UTSUNOMIYA, N; SUBHADRABANDHU, S. Analysis of phylogenetic relationships in Mangifera by restriction site analysis of an amplified region of cpDNA. **Agriculture, Biology & Environmental Sciences.** v. 80, n. 3-4, p. 145-155, 1999.

EMBRAPA, 2004. **O cultivo da manga no Brasil e no semi-árido nordestino.** Disponível em: <<http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Manga/CultivodaMangueira/socioeconomia.htm>> Acesso em: 18 mar. 2012.

FEIN, A. Nociceptores: as células que sentem dor. **Dor on line**, Ribeirão Preto, 106 p., 2011. Disponível em: <<http://www.dol.inf.br/nociceptores>>. Acesso em: 12 mar. 2012.

FOGLIO, M. A; QUEIROGA, C. L; SOUSA, I. M. O; RODRIGUES, R. A. F. Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Revista Eletrônica Multiciência**, v. 7, p. 32. 2006.

GARATEIX, A; SALCEDA, E; MENÉNDEZ, R; REGALADO, E. L; LÓPEZ, O; GARCÍA, T; MORALES, R. A; LAGUNA, A; THOMAS, O. P; SOTO, E. Antinociception produced by *Thalassia testudinum* extract BM-21 is mediated by the inhibition of acid sensing ionic channels by the phenolic compound thalassiolin B. **Molecular Pain**, v. 7, n. 10, p. 1-15. 2011.

GARRIDO, G; GONZÁLEZ, D; DELPORTE, C; BACKHOUSE, N; QUINTERO, G; NÚÑEZ-SELLÉS, A. J; MORALES, M. A. Analgesic and Antiinflammatory Effects of *Mangifera indica* L. Extract (Vimang). **Phytother Res.**, v. 15, p. 18–21, 2001.

GARRIDO, G; GONZÁLEZ, D; LEMUS, Y; GARCÍA, D; LODEIRO, L; QUINTERO, G; DELPORTE, C; NÚÑEZ-SELLÉS, A. J; DELGADO, RENÉ. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®). **Pharmacological Research.**, v. 50, p. 143–149, 2004.

GARRIDO-SUÁREZ, B. B; GARRIDO, G; MÁRQUEZ, L; MARTÍNEZ, I; HERNÁNDEZ, I; MERINO, N; LUQUE, Y; DELGADO, R; BOSCH, F. Pre-emptive anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in carrageenan-induced inflammation: Role of nitric oxide. **Brain Research Bulletin**, v. 79, p. 339–344, 2009.

GARRIDO-SUÁREZ, B. B; GARRIDO, G; DELGADO, R; BOSCH, F; RABI, C. M. A *Mangifera indica* L. extract could be used to treat neuropathic pain and implication of mangiferin. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 9035-45, dez. 2010.

GOMES, P. B; OLIVEIRA, M. M. S; NOGUEIRA, C. R. A; NORONHA, E. C; CARNEIRO, L. M. V; A BEZERRA, J. N. S; NETO, M. A; VASCONCELOS, S. M. M; FONTELES, M. M. F; VIANA, G. S. B; SOUSA, F. C. F. Study of Antinociceptive Effect of Isolated Fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in Mice. **Biol. Pharm. Bull.** v. 28, n.1, p. 42-46. 2005.

GOZZANI, J. L. Opióides e Antagonistas. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 44, n. 1, p. 65 – 73, jan/fev. 1994.

GUO, F; HUANG, C; LIAO, X; WANG, Y; HE, Y; FENG, R; LI, Y; SUNC, C. Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. **Mol Nutr Food Res.**, 55:1809-18, 2012.

GUSTEIN, H. B; AKIL, H. **Analgésicos opióides**. In: Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica. 10^a ed: McGraw-Hill, 2005. cap. 23.

HACIMUFTUOGLU, A; HANDY, C. R; GOETTL, V. M; LIN, C. G.; DANE, S; STEPHENS JR, R. L. Antioxidants attenuate multiple phases of formalin-induced nociceptive response in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 173, p. 211–216, jun. 2006.

HINMAN, A; CHUANG, H. H; BAUTISTA, D. M; JULIUS, D. TRP channel activation by reversible covalent modification. **PNAS**, v. 103, n. 51, p. 19564–19568, dez. 2006.

HOLANDA PINTO, S. A; PINTO, L. M. S; GUEDES, M. A; CUNHA, G. M. A; CHAVES, M. H; SANTOS, F. A; RAO, V. S. Antinociceptive effect of triterpenoid a,b-amyrin in rats on orofacial pain induced by formalin and capsaicin. **Phytomedicine**, v. 15, p. 630-634, 2008.

HOMAYOUNFAR, H; JAMALI-RAEUFY, N; SAHEBGHARANI, M; ZARRINDAST, M. R. Adenosine receptor mediates nicotine-induced antinociception in formalin test. **Pharmacol Res.**, v. 51, n. 3, p. 197-203, mar. 2005.

HOSTETTMANN, K.; WAGNER, H. Xanthone glycosides. **Phytochemistry.**, v. 16, p. 821-829, 1977.

HOU, J; ZHENG, D; FAN, K; YU, B; XIAO, W; MA, J; JIN, W; TAN, Y; WU, J. Combination of mangiferin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves impaired glucose tolerance in streptozotocin-diabetic rats. **Pharmacology.**, v. 90, n. 3-4, p. 177-182, ago. 2012.

HSU, M. F; RAUNG, S. L; TSAO, L. T; LIN, C. N; WANG, J. P. Examination of the inhibitory effect of norathyriol in formylmethionyl-leucyl-phenylalanine-induced respiratory burst in rat neutrophils. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 23, n. 7, p. 1035–1045, 1997.

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

IASP. International Association for the Study of Pain, 1994. Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>>. Acesso em: 8 de dezembro de 2011.

IKEDA, Y; UENO, A; NARABA, H; OH-ISHI, S. Involvement of vanilloid receptor VR1 and prostanooids in the acid-induced writhing responses of mice. **Life Sci.**, v. 69, n. 24, p. 2911-2919, 2001.

JAGETIA GC, BALIGA MS. Radioprotection by mangiferin in DBAxC57BL mice: a preliminary study. **Phytomedicine**, v. 12, n. 3, p. 209-215, mar. 2005.

JANSSEN, P. A; NIEMEGEERS, C. J. E; DONY, J. G. H. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. **Arzneim Forsch.**, v. 13, p.502-507, 1963.

JULIUS, D; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, p. 203-210, set. 2001.

JUNG, K; LEE, B; HAN, S. J; RYU, J. H; KIM, D. H. Mangiferin ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice. **Biol Pharm Bull.**, v. 32, p. 242-246, 2009.

KAPITZKE, D; VETTER, I; CABOT, P. J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 1, n. 4, p. 279– 297, 2005.

KHATTAB, M. M. TEMPOL, a membrane-permeable radical scavenger, attenuates peroxy-nitrite- and superoxide anion-enhanced carrageenan-induced paw edema and hyperalgesia: A key role for superoxide anion. **European Journal of Pharmacology**, v. 548, p. 167– 173, ago. 2006.

KIEFFER, B. L. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. **Cell Mol Neurobiol.**,v.15, n. 6, p.615-35, dez. 1995.

KIM, H. S; YOON, S. K; JOO, C. K. The expression of multiple cytokines and inducible nitric oxide synthase in experimental melanin-protein-induced uveitis. **Ophthalmic Res.**, v. 33, n. 6, p. 329-35, nov/dez. 2001.

KIM, H. K; PARK, S. K; ZHOU, J. L; TAGLIALATELA, G; CHUNG, K; COGGESHALL, R. E; CHUNG, J. M. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. **Pain**, v. 111, p.116-124, 2004.

KIM, H. S; HYOUNG SONG, J; JOUNG, YOUN, U; WON HYUN, J; SEOK JEONG, W; YOUNG LEE, M; JUNG CHOI, H; LEE, H. K; CHAE, S. Inhibition of UVB-induced wrinkle formation and MMP-9 expression by mangiferin isolated from *Anemarrhena asphodeloides*. **Eur J Pharmacol.**, mai. 2012.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DE BEER, J. Acetic acid for analgesic screening. **Fed. Proc.**, v. 18, p. 412-417, 1959.

KUNER, R. Central mechanisms of pathological pain. **Nature Medicine**, v.16, n. 11, p. 1258–1266. Nov. 2010.

LAPA, A. J; SOUCCAR, C; LIMA-LANDMAN, M. T. R; CASTRO, M. S. A; LIMA, T. C. M. **Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais**. Setor de Produtos Naturais, Departamento de Farmacologia, UNIFESP/EPM, 2007.

LAW, P. Y; WONG, Y. H; LOH, H. H. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 40, p. 389–430, 2000.

LE BARS, D; GOZARIU, M; CADDEN, S. W. Animal Models of Nociception. **Pharmacol Rev.**, v. 53, n. 4, p. 597–652, 2001.

LEE B, TRUNG TRINH H, BAE EA, JUNG K, KIM DH. Mangiferin Inhibits Passive Cutaneous Anaphylaxis Reaction and Pruritus in Mice. **Planta Med.**, v. 75, p. 1415-1417, 2009.

LEIRO, J; ARRANZ, J. A; YÁÑEZ, M; UBEIRA, F. M; SANMARTIN, M. L; ORALLO, F. Expression profiles of genes involved in the mouse nuclear factor-kappa B signal transduction pathway are modulated by mangiferin. **International Immunopharmacology**, v. 4, p. 763-778, 2004.

LEVINE, J. D; MURPHY, D. T; SEIDENWURM, D; CORTEZ, A; FIELDS, H. L. A study of the quantal (all-or-none) change in reflex latency produced by opiate analgesics. **Brain Research**, v. 201, p. 129-141, 1980.

LIBROWSKI, T; CZARNECKI, R; CZEKAJ, T; MARONA, H. New xanthone derivatives as potent anti-inflammatory agents. **Medicina (Kaunas)**, v. 41., n. 1, p. 54-58, 2005.

LIKAR, R; SITTL, R; GRAGGER, K; PIPAM, W; BLATNIG, H; BRESCHAN, C; SCHALK, H. V; STEIN, C; SCHÄFER, M. Peripheral morphine analgesia in dental surgery. **Pain**, v. 76, p. 145-150, fev. 1998.

LIM, 2012. **Edible medicinal and non-medicinal plants: volume 1, fruits**.

Disponível em:

<http://books.google.com.br/books?id=oPkmKtciJwIC&pg=PA87&hl=pt-BR&source=gbs_toc_r&cad=4#v=onepage&q&f=true>. Acesso em 5 de março de 2012.

LOESER, J. D; TREEDE, R. D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain**, v. 137, p. 473–477, abr. 2008.

LOPES, L. S; MARQUES, R. B; PEREIRA, S. S; AYRES, M. C. C; CHAVES, M. H; CAVALHEIRO, A. J; VIEIRA JÚNIOR, G.M; ALMEIDA, F. R. C. Antinociceptive effect on mice of the hydroalcoholic fraction and (-) epicatechin obtained from *Combretum leprosum* Mart & Eich. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 12, p. 1184-1192, dez. 2010.

MA, F; ZHANG, L; WESTLUND, K. N. Reactive oxygen species mediate TNFR1 increase after TRPV1 activation in mouse DRG neurons. **Mol Pain.**, v. 17, n. 31, jun. 2009.

MACIEL, M. A. M; PINTO, A. C; VEIGA-JUNIOR, V. F; GRYNBERG, N. F; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím. Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438. 2002.

MACPHERSON, L. J; DUBIN, A. E; EVANS, M. J; MARR, F; SCHULTZ, P. G; CRAVATT, B. F; PATAPOUTIAN, A. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. **Nature**, v. 445, fev. 2007.

MAKARE, N; BODHANKAR, S; RANGARI, V. Immunomodulatory activity of alcoholic extract of *Mangifera indica* L. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 133–137, 2001.

MANDAL, S; DAS, P. C; JOSHI, P. C. Naturally occurring xanthenes from terrestrial flora. **J Indian Chem Soc**, v. 69, p. 611–636, 1992.

MANSOUR, A; FOX, C. A; AKIL, H; WATSON, S. J. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. **Trends Neurosci**, v. 18, n. 1, p. 22-29, 1995.

MCNAMARA, C; MANDEL-BREHM, J; BAUTISTA, D. M; SIEMENS, J; DERANIAN, K. L; ZHAO, M; HAYWARD, N. J; CHONG, J. A; JULIUS, D; MORAN, M. M; FANGER, C. M. TRPA1 mediates formalin-induced pain. **PNAS**, v. 104, n. 33, p. 13525–13530, ago. 2007.

MEISER, A; LAUBENTHAL, H. Clinical studies on the peripheral effect of opioids following knee surgery. A literature review. **Anaesthetist.**, v. 46, n.10, p.867-879, out. 1997.

MENEZES, R. A. **Neuroanatomofisiologia da Dor**. In: Menezes, R. A. (org.). Síndromes Dolorosas – Diagnóstico-Terapêutico – Saúde Física e Mental. Rio de Janeiro: Editora Revinter, p. 9-19, 1999.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, p. 355–474, fev. 2002.

MILLIGAN, E. D; WATKINS, L. R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. **Nat Rev Neurosci.**, v. 10, n. 1, p. 23–36, jan. 2009.

MONSEF, H. R; GHOBADI, A; IRANSHAHI, M; ABDOLLAHI, M. Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v. 7, n. 1, p. 65-69. 2004.

MORENILLA-PALAO, C; PLANELLS-CASES, R; GARCIA-SANZ, N; FERRER-MONTIEL, A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. **J BiolChem.**, v. 279, n. 24, p. 25665–25672, abr. 2004.

MORFFI, J; RODEIRO, I; HERNÁNDEZ, S. L; GONZÁLEZ, L; HERRERA, J; ESPINOSA-AGUIRRE, J. J. Antimutagenic Properties of *Mangifera indica* L. Stem Bark Extract and Evaluation of its Effects on Hepatic CYP1A1. **Plant Foods Hum Nutr.**, v. 67, n. 3, p. 223-228, set. 2012.

MORUCCI, F; LOPEZ, P; MIÑO, J; FERRARO, G; GORZALCZANY, S. Antinociceptive activity of aqueous extract and isolated compounds of *Lithrea molleoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, mai. 2012.

MURRAY, C. W; PORRECA, F; COWAN, A. Methodological refinements to the mouse paw formalin test an animal model of tonic pain. **Journal of Pharmacological Methods**, v. 20, p. 175-186, 1988.

MURUGANANDAN, S; GUPTA, S; KATARIA, M; LAL, J; GUPTA, P. K. Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. **Toxicology**, v. 176, p. 165–173, 2002.

MURUGANANDAN, S; SRINIVASAN, K; GUPTA, S; GUPTA, P. K; LAL, J. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. **J Ethnopharmacol.**, v. 97, p. 497-501, 2005.

NESS, T. J; GEBHART, G. F. Visceral pain: a review of experimental studies. **Pain**, v. 41, p.167-234, 1990.

NEWMAN, D. J; CRAGG, G. M; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Product**, v. 66, p. 1022-1037, 2003.

NEWMAN, D. J; CRAGG, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Product**, v. 75, p. 311–335, 2012.

NIU, Y; LI, S; NA, L; FENG, R; LIU, L; LI, Y; SUN, C. Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK. **Plos One.**, v. 7, n. 1, jan. 2012.

NILIUS, B; OWSIANIK, G; VOETS, T; PETERS, J. A. Transient receptor potential cation channels in disease. **Physiol Rev.**, v. 87, n. 1, p.165-217, jan. 2007.

NILIUS, B; OWSIANIK, G. The transient receptor potential family of ion channels. **Genome Biology**, v. 12, n. 3, p. 218, 2011.

NIV, D; KREITLER, S. Pain and Quality of Life. **Pain Practice**, v. 1, n. 2, p. 150-161, 2001.

NOBACK, C. R., STROMINGER, N. L; DEMAREST, R. J. **Neuroanatomia: estrutura e função do sistema nervoso humano**, 5ªed., Ed. Premier, 1999.

NÚÑEZ-SELLÉS, A. J; CASTRO, H. T. V; AGÜERO-AGÜERO, J; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, J; NADDEO, F; DE SIMONE, F; RASTRELLI, L. Isolation and

Quantitative Analysis of Phenolic Antioxidants, Free Sugars, and Polyols from Mango (*Mangifera indica* L.) Stem Bark Aqueous Decoction Used in Cuba as a Nutritional Supplement. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, p. 762-766, 2002.

NÚÑEZ-SELLÉS, A. J; GUEVARA GARCÍA, M; ÁLVAREZ LEÓN, A; PARDO ANDREU, G. Experience of antioxidant therapy with Vimang in primary health care in Cuba. **Rev. cuba. salud pública**, v. 33, n. 3, jul/set. 2007.

OJEWOLE, J. A. Antiinflammatory, analgesic and hypoglycemic effects of *Mangifera indica* Linn. (Anacardiaceae) stem-bark aqueous extract. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 27, n. 8, p. 547-54, out. 2005.

OZACMAK, V. H; SAYAN, H. Pretreatment with adenosine and adenosine A1 receptor agonist protects against intestinal ischemia-reperfusion injury in rat. **World J Gastroenterol.**, v. 13, n. 4, p. 538-547, jan. 2007.

PARDO-ANDREU, G. L; BARRIOS, M. F; CURTI, C; HERNÁNDEZ, I; MERINO, N; LEMUS, Y; MARTÍNEZ, I; RIAÑO, A; DELGADO, R. Protective effects of *Mangifera indica* L extract (Vimang), and its major component mangiferin, on iron-induced oxidative damage to rat serum and liver. **Pharmacol Res.**, v. 57, p. 79-86. 2008.

PARDO-ANDREU, G. L; MAURMANN, N, REOLON, G. K; FARIAS, C. B; SCHWARTSMANN, G; DELGADO, R; ROESLER, R. Mangiferin, a naturally occurring glucoxilxanthone improves long-term object recognition memory in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 635, p. 124–128, 2010.

PARK, E. S; GAO, X; CHUNG, J. M; CHUNG, K. Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons. **Neuroscience Letters**, v. 391, p. 108-111, 2006.

PAULETTI, P. M; CASTRO-GAMBOA, I; SILVA, D. H. S; YOUNG, M. C. M; TOMAZELA, D. M; EBERLIN, M. N; BOLZANI, V. S. New Antioxidant C-Glucosylxanthones from the Stems of *Arrabidaea samydoides*. **J. Nat. Prod.**, v. 66, p. 1384-1387, 2003.

PEDRAZA-CHAVERRI, J; CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N; OROZCO-IBARRA, M; PÉREZ-ROJAS, J. M. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 3227–3239, jul. 2008.

PETROVICK, P. R; MARQUES, L. C; DE PAULA, C. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 66, p. 51-55. 1999.

PINTO, M. M. M; SOUSA, M. E; NASCIMENTO, M. S. J. Xanthone Derivatives: New Insights in Biological Activities. **Curr Med Chem.**, v. 12, n. 21, p. 2517-38, 2005.

PRABHU, S; NARAYAN, S; DEVI, C. S. Mechanism of protective action of mangiferin on suppression of inflammatory response and lysosomal instability in rat model of myocardial infarction. **Phytother Res.**, v. 23, p. 756-60. 2009.

QUINTÃO, N. L. M; ANTONIALLI, C. S; SILVA, G. F; ROCHA, L. W; SOUZA, M. M; MALHEIROS, A; MEYRE-SILVA, C; LUCINDA-SILVA, R. M; BRESOLIN, T. M. B; CECHINEL FILHO, V. Aleurites moluccana and its main active ingredient, the flavonoid 2"-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** , v. 102, p. 302–311, mai. 2012.

RADOMSKI, M. W; MONCADA, S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. **Thromb Haemost.**, v. 70, n. 1, p. 36-41, jul. 1993.

RAJA, S. N; MEYER, R. A; RINGKAMP, M; CAMPBELL, J. N. **Peripheral neural mechanisms of nociception**. In: Textbook of pain. Churchill Livingstone, London: P. D. M. Wall, R. p 11-57, 1999.

RAJAN, S; THIRUNALASUNDARI, T; JEEVA, S. Anti-enteric bacterial activity and phytochemical analysis of the seed kernel extract of *Mangifera indica* Linnaeus against *Shigella dysenteriae* (Shiga, corrig.) Castellani and Chalmers. **Asian Pac J Trop Med.**, v. 4, n. 4, p. 294-300, mai. 2012.

RAJENDRAN, P; EKAMBARAM, G; SAKTHISEKARAN, D. Cytoprotective effect of mangiferin on benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in swiss albino mice. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, v. 103, n. 2, p. 137-42, 2008.

RAMIREZ, M. R; GUTERRES, L; DICKEL, O. E; CASTRO, M. R; HENRIQUES, A. T; SOUZA, M. M; BARROS, D. M. Preliminary Studies on the Antinociceptive Activity of *Vaccinium ashei* Berry in Experimental Animal Models. **J Med Food**, v. 13, n. 2, p. 336-342. 2010.

RIBEIRO, R. A; VALE, M. L; THOMAZZI, S. M; PASCHOALATO, A. B. P; POOLE, S; FERREIRA, S. H; CUNHA, F. Q. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 387, p. 111–118, 2000.

RIBEIRO, S. M. **Caracterização e avaliação do potencial antioxidante de mangas (*Mangifera indica* L.) cultivadas no estado de Minas Gerais**. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola). Universidade Federal de Viçosa. Minas Gerais, 2006.

RICHARDSON, P. M. The taxonomic significance of C-glycosylxanthones in flowering plants. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 11, n. 4, p. 371-375, nov. 1983.

RIVERA, D. G; BALMASEDA, I. H; LEON, A. A; HERNADEZ, B. C; MONTIEL, L. M; GARRIDO, G. G. Antiallergic properties of *Mangifera indica* L. Extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin. **J Pharm Pharmacol.**, v. 58, p. 385-392, 2006.

RUJJANAWATE, C; KANJANAPOTHI, D; PANTHONG, A. Pharmacological effect and toxicity of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 89, p. 91–95, 2003.

SAADÉ, N. E; MASSAAD, C. A; OCHOA-CHAAR, C. I; JABBUR, S. J; SAFIEH-GARABEDIAN, B; ATWEH, S. F. Up regulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. **J. Physiol.**, p.241-53, 2002.

SAIRAM, K; HEMALATHA, S; KUMAR, A; SRINIVASAN, T; GANESH, J; SHANKAR, M; VENKATARAMAN, S. Evaluation of anti-diarrhoeal activity in seed extracts of *Mangifera indica*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 84, p. 11-15, ago. 2003.

SÁNCHEZ, G. M. S; RE, L; GIULIANE, A; NÚÑEZ-SELLÉS, A. J; DAVISON, G. P; LEÓN-FERNÁNDEZ, O. S. Protective effects os *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. **Pharmacological Research**, v. 42, n. 6, p. 565-573, 2000.

SANTOS, A. R. S; CALIXTO, J. B. Further evidence for the involvement of tachykinin receptor subtypes in formalin and capsaicin models of pain in mice. **Neuropeptides**, v. 31, n. 4, p.381-389, 1997.

SANTOS, A. R; VEDANA, E. M; DE FREITAS, G. A. Antinociceptive effect of meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice. **Inflamm Res.**, v. 47, n. 7, p. 302-307, jul. 1998.

SATISH RAO B. S; SREEDEVI, M. V; NAGESHWAR RAO, B. Cytoprotective and antigenotoxic potential of Mangiferin, a glucosylxanthone against cadmium chloride induced toxicity in HepG2 cells. **Food Chem Toxicol.**, v. 47, p. 592-600, 2009.

SATO, T; KAWAMOTO, A; TAMURA, A; TATSUMI, Y; FUJII, T. Mechanism of antioxidant action of pueraria glycoside (PG)-1 (an isoflavonoid) and mangiferin (a xanthonoid). **Chem Pharm Bull.**, v. 40, n. 3, p. 721-724, mar. 1992.

SAWYNOK, J. Adenosine receptor activation and nociception. **European Journal of Pharmacology**, v. 317, p. 1–11, dez. 1998.

SAWYNOK, J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. **Pharmacological Reviews**, v. 55, n. 1, p. 1-20, 2003.

SBED - Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. 2012. Disponível em: <http://www.dor.org.br/publico/index.asp> Acesso em: 8 de março 2012.

SCARTEZZINI, P.; SPERONI, E. Review on some plants of Indian tradicional medicine with antioxidant activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 71, n. 1-2, p. 23-43. 2000.

SCHAIBLE, H. G; RICHTER, F. Pathophysiology of pain. **Langenbecks Arch Surg**, v. 389, p. 237–243, mar. 2004.

SCHOFIELD, P; DRAGO, R. **The anatomy and physiology of pain**. In: Schofield, P. The management of pain in older people. 2007.

SCHWABE, U. D; LOHSE, M. J. Xanthine derivatives as antagonists at A1 and A2 adenosine receptors. **Arch Pharmacol.**, v. 330, n. 212, 1985.

SEHGAL, N; SMITH, H; MANCHIKANTI, L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. **Pain Physician**, v. 14, p. 249-258, mai/jun. 2011.

SELLÉS, A. J, N; CASTRO, H. T. V; AGÜERO-AGÜERO, J; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, J; NADDEO, F; DE SIMONE, F; RASTRELLI, L. Isolation and Quantitative Analysis of Phenolic Antioxidants, Free Sugars, and Polyols from Mango (*Mangifera indica* L.) Stem Bark Aqueous Decoction Used in Cuba as a Nutritional Supplement. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, p. 762-766. 2002.

SIDI, S; FRIEDRICH, R. W; NICOLSON, T. NompC TRP channel required for vertebrate sensory hair cell mechanotransduction. **Science**, v. 301, n. 5629, p. 96-99, jul. 2003.

SILVA, L. M. C; LIMA, V; HOLANDA, M. L; PINHEIRO, P. G; RODRIGUES, J. A. G; LIMA, M. E. P; BENEVIDES, N. M. B. Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of Lectin from Marine Red Alga *Pterocladia capillacea*. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 33, p.830-835, 2010.

SOJA, P. J; TAEPAVARAPRUK, N; PANG, W; CAIRNS, B. E; MCERLANE, S. A; FRAGOSO, M. C. Transmission through the dorsal spinocerebellar and spinoreticular tracts: wakefulness versus thiopental anesthesia. **Anesthesiology**, v. 97, n. 5, p. 1178-1188, 2002.

STORY, G. M; PEIER, A. M; REEVE, A. J; EID, S. R; MOSBACHER, J; HRICIK, T. R; EARLEY, T. J; HERGARDEN, A. C; ANDERSSON, A. D; HWANG, S. W; MCINTYRE, P; JEGLA, T; BEVAN, S; PATAPOUTIAN, A. ANKTM1, a TRP-like Channel Expressed in Nociceptive Neurons, is Activated by Cold Temperatures. **Cell**, v. 112, p. 819-829, mar. 2003.

SULAIMAN, M. R; PADZIL, A. M; SHAARI, K; KHALID, S; MOSSADEQ, W. M. S; MOHAMAD, A. S; AHMAD, S; AKIRA, A; ISRAF, D; LAJIS, N. Antinociceptive Activity of *Melicope ptelefolia* Ethanolic Extract in Experimental Animals. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, p.1-6, dez. 2010.

SULTANA, B; HUSSAIN, Z; ASIF, M; MUNIR, A. Investigation on the antioxidant activity of leaves, peels, stems bark, and kernel of mango (*Mangifera indica* L.). **J Food Sci.**, v. 77, n. 8, p. 849-852, ago, 2012.

TAING, M. W; PIERSON, J. T; HOANG, V. L; SHAW, P. N; DIETZGEN, R. G; GIDLEY, M. J; ROBERTS-THOMSON, S. J; MONTEITH, G. R. Mango fruit peel and flesh extracts affect adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Food Funct.**, v. 3, n. 8, p. 828-836, jun. 2012.

TJØLSEN, A; BERGE, O. G; HUNSKAAR, S; ROSLAND, J. H; HOLE, K. The formalin test: an evaluation of the method. **Pain**, v. 51, p. 5-17, 1992.

TRACEY, I; PLOGHAUS, A; GATI, J. S; CLARE, S; SMITH, S; MENON, R. S; MATTHEWS, P. M. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 7, p. 2748–2752, abr. 2002.

TUROLLA, M. S. R. **Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo**. 2004. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

VANDERAH, T. W. Pathophysiology of Pain. **Med Clin N Am**, v. 91, p. 1–12, 2007.

VASCONCELOS, S. M. M; OLIVEIRA, G. R; CARVALHO, M. M; RODRIGUES, A. C. P; SILVEIRA, E. R; FONTELES, M. F; SOUSA, F. C. F; VIANA, G. S. B. Antinociceptive Activities of the Hydroalcoholic Extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in Mice. **Biol. Pharm. Bull**, v. 26, n. 7, p. 946-949. 2003.

VENKATACHALAM, K; MONTELL, C. TRP Channels. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 76, p.387–417, 2007.

VERRI JR, W. A; CUNHA, T. M; PARADA, C. A; POOLE, S; CUNHA, F. Q; FERREIRA, S. H. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? **Pharmacol Ther**, v. 112, n.1, p. 116–138, out. 2006.

VIGGIANO, A; MONDA, M; VIGGIANO, A; VIGGIANO, D; VIGGIANO, E; CHIEFARI, M; AURILIO C; DE LUCA, B. Trigeminal pain transmission requires reactive oxygen species production. **Brain Research**, v. 1050, p. 72 – 78, 2005.

VISWANADH, E. K; RAO, B. N; RAO, B. S. Antigenotoxic effect of mangiferin and changes in antioxidant enzyme levels of Swiss albino mice treated with cadmium chloride. **Hum Exp Toxicol.**, v. 29, n. 5, p. 409-418, 2010.

VYAS, A; SYEDA, K; AHMAD, A; PADHYE, S; SARKAR, F. H. Perspectives on Medicinal properties of Mangiferin. **Mini Rev Med Chem**, fev. 2012.

WALL, P. D; MELZACK, R. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. 1588 p.

WANG, J. P; HO, T. F; LIN, C. N; TENG, C. M. Effect of norathyriol, isolated from *Tripterospermum lanceolatum*, on A23187-induced pleurisy and analgesia in mice. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.**, v. 350, n. 1, p. 90-95, 1994.

WANG, H. F; TSAI, Y. S; LIN, M. L; SHAU-MEI, A. Comparison of bioactive components in GABA tea and green tea produced in Taiwan. **Food Chemistry**, v. 96, p. 648–653, 2006

WANG, S; DAI, Y; FUKUOKA, T; YAMANAKA, H; KOBAYASHI, K; OBATA, K; CUI, X; TOMINAGA, M; NOGUUCHI, K. Phospholipase C and protein kinase A

mediate bradykinin sensitization of TRPA1: a molecular mechanism of inflammatory pain. **Brain**, v. 131, p. 1241-1251, mar. 2008.

WOLF, C. J. Pain. **Neurobiology of Disease**, v. 7, p. 504–510, 2000.

WU, L. J; SWEET, T. B; CLAPHAM, D. E. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. **Pharmacol Rev.**, v. 62, n. 3, p. 381-404, set. 2010.

YAKSH, T. L; RUDY, T. A. A dose ratio comparison of the interaction between morphine and cyclazocine with naloxone in rhesus monkeys on the shock titration task. **Eur J Pharmacol.**, v. 46, n. 2, p. 83-92, 1977.

YOSHIKAWA, M; INOMIYA, K. N; HIMODA, H; ISHIDA, N. N; ATSUDA, H. M. Hepatoprotective and Antioxidative Properties of *Salacia reticulata*: Preventive effects of phenolic constituents on CCl₄-induced liver injury in mice. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 25, n. 1, p. 72-76, 2002.

ZAJAC, D; STASINSKA, A; DELGADO, R; POKORSKI, M. Mangiferin and its traversal into the brain. **Adv Exp Med Biom.**, v. 756, p. 105-11, 2013.

ZHENG, D; HOU, J; XIAO, Y; ZHAO, Z; CHEN, L. Cardioprotective effect of mangiferin on left ventricular remodeling in rats. **Pharmacology.**, v. 90, n. 1-2, p. 78-87, jun. 2012.

ZÖLLNER, C; STEIN, C. Opioids. **Handb Exp Pharmacol.**, v. 177, p. 31-63, 2007.