

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

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS E ANTINOCICEPTIVOS DAS
FRAÇÕES ISOLADAS DA RAIZ DE *Petiveria alliacea* L. (TIPI) EM
CAMUNDONGOS**

PATRÍCIA BEZERRA GOMES

Fortaleza-CE
2006



PATRÍCIA BEZERRA GOMES

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS E ANTINOCICEPTIVOS DAS
FRAÇÕES ISOLADAS DA RAIZ DE *Petiveria alliacea* L. (TIPI) EM
CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Ceará, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Farmacologia, para obtenção do título de Mestre.

Orientação:

Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa.

Fortaleza-CE

2006

ii

PATRÍCIA BEZERRA GOMES

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CENTRAIS E ANTINOCICEPTIVOS DAS
FRAÇÕES ISOLADAS DA RAIZ DE *Petiveria alliacea* L. (TIPI) EM
CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Ceará, como parte das exigências
do programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, para obtenção do título de
Mestre.

Dissertação aprovada com louvor em 24 de março de 2006

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Adriana Rolim Campos Barros
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem - UFC

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará - UFC

"Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito... Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser. Mas, graças a Deus, não somos o que éramos. "

Martin Luther King

“A principal descoberta deste século de pesquisa e de ciência é, provavelmente, a profundidade de nossa ignorância da natureza. Quanto mais aprendemos, mais percebemos a extensão dessa ignorância. Isso é mais uma grande novidade”.

*François Jacob
O rato, a mosca e o homem
Prêmio Nobel de Filosofia e Medicina, 1965.*

À Deus e a Nossa Senhora do Perpétuo Socorro a quem tudo devo, porque:

“foi ele que me deu a verdadeira ciência de todas as coisas que me fez conhecer a constituição do mundo e as virtudes dos elementos. Porque nós estamos em suas mãos, nós e nossos discursos, toda nossa inteligência e nossa habilidade, a natureza dos animais e o instinto do bruto, os poderes dos espíritos e os pensamentos dos homens, a variedade das plantas e propriedades das raízes”

Sabedoria 7; 16-20

Dedicatória

Aos meus pais, Sebastião e Aidemar, que me deram meu primeiro impulso para a vida e me ensinaram o verdadeiro significado do amor e da integridade.

Ao meu esposo, João Arilo Júnior por constante apoio, incentivo e profunda afeição.

Aos meus irmãos, Júlio Neto, Juliana e Rodrigo, grandes amigos e incentivadores.

Às minhas sobrinhas, Letícia, Luana, Thayná e Isabelle e aos meus afilhados Johnatan, Rafael e Renata que me animam com um simples sorriso.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. **Dra. Fca. Cléa Florenço de Sousa**, amiga e orientadora, pelo carinho com que me recebeu em minha primeira visita ao Departamento, lembra!! Agradeço à grande oportunidade em participar das pesquisas no Laboratório de Neurofarmacologia. Obrigada por acreditar em mim!! Grande parte do meu crescimento profissional devo a você. Agradeço a compreensão e tempo a mim dedicados. Agradeço por me ensinar o valor de ser um pesquisador, meu reconhecimento é a contínua construção de nossa amizade.

Ao meu paizão, **Sebastião Pereira Gomes**, este título ofereço à Ele, amigo e companheiro de tantos momentos, suor e esforço dedicados (juntos estávamos ao sol, na colheita da minha planta), pelo amor, carinho e incentivo, pelas palavras e gestos de coragem e vitória. Muito Obrigada, meu grande amigo, meu grande.. meu Filósofo!!!!

Ao meu esposo, **João Arilo T. de Araújo Jr.**, meu maior e mais sincero amigo, pelo seu apoio infinito, compreensão pelo tempo e momentos dedicados a esta dissertação, por ser presença constante em minha vida, fazendo com que eu veja tudo de uma forma diferente e entenda que a vida é para ser bem aproveitada, ou melhor, bem vivida!!

À minha amiga e irmã, **Emmanuelle Coelho Noronha** (Manuzinha), pelo incentivo, apoio sempre constantes. Pelos conselhos e profunda afeição em todos os momentos de minha vida, pelo grande carinho, empenho e ajuda mútua na elaboração desta dissertação. Pela preocupação constante, sendo primordial seus conselhos e valiosa sua amizade. Meus sinceros agradecimentos. Valeu minha pequenininha!!!

À Profa. **Dra. Glauce Socorro Barros Viana**, agradeço à oportunidade de participar de uma equipe de idealizadores, vitoriosos, grandes pesquisadores, e fazer parte desta... Laboratório de Neurofarmacologia da UFC. Genitora de todos estes sonhos construídos e realizados. Obrigada pelo carinho e auxílio no andamento das pesquisas.

Às professoras **Dra. Adriana Rolim Campos Barros** e **Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos** por terem gentilmente aceito o convite para participar da Banca Examinadora desta dissertação.

Ao estudante de Pós-graduação em Química Orgânica, **José Noberto S. Bezerra** pela grande ajuda na preparação, extração e fracionamento da *Petiveria alliacea* e tempo dedicado para tal atividade.

Ao Professor de Química Orgânica e idealizador desta pesquisa, **Dr. Manoel Andrade Neto**, pela oportunidade, atenção e auxílio na elaboração desta pesquisa.

À minha comadre, **Maria Vilani Rodrigues Bastos** pela presteza e colaboração na elaboração dos experimentos desta dissertação. Muito obrigada minha grande amiga!!!!

À professora e amiga **Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal** pelo estímulo, conhecimento e apoio no andamento destas pesquisas.

Aos amigos **Jaqueline, Mirelle, Carlos Renato, Jonnathann, Carla Thiciane, Andreisa, Caroline, Edenilce** pela ajuda em grande parte dos experimentos feitos neste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!!!

Aos amigos do Laboratório de Neurofarmacologia, **Bebeuzinha, Lissiana, Danielle, Vera, Juvênia, Cleide, Gisley, Livia, Jefferson, João Paulo, Iri Sandro, Aline, Viviane, Cícero, Rivelilson, Bruno, Tiago** e **Noé** pela amizade e companhia constante, alegre e animadora, no laboratório em dias de experimento.

Aos amigos do Departamento de Farmacologia e Fisiologia da UFC, **Ana Eclésia, Regilane, Flávio** e a todos os meus professores do Departamento, em especial, **Profa. Dra. Geanne Matos, Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles, Profa. Dra. Veralice Bruin, Profa. Dra. Gisela Camarão, Prof. Dr. Vietla Rao, Prof. Dr. Carlos Maurício, Profa. Dra. Maria Elizabete Moraes, Profa. Dra. Helena Serra Azul, Prof. Dr. Ronaldo Ribeiro, Prof. Hélio Rola, Prof. Dr. Rui Capaz**, amigos do Laboratório de Produtos Naturais, amigos

do Biotério, amigos da Secretaria, Portaria, aos colegas da Pós-graduação e aos amigos do Departamento de Farmácia.

Aos amigos da Distribuidora Majela Hospitalar Ltda, em especial ao amigo **Antônio Pinheiro Costa Filho** pela paciência, atenção e auxílio na elaboração deste trabalho.

Às amigas **Alexandra Alves Vieira** e **Dra. Solange Cecília Cavalcante Dantas** pelo carinho e apoio, palavras amigas, altruístas e incentivadoras. Agradeço de coração!!!

Aos meus amigos da Pague Menos, principalmente a **Nilma, Maria, Façanha e Fábria** pela ajuda nos atrasos e ausências para a elaboração de experimentos e conclusão desta dissertação.

À minha amiga e companheira de profissão, **Ysmênia Kércia Vasconcelos Lima**, que muito me incentivou e apoiou. Pela sua compreensão e carinho. Muito obrigada!!!

Ao Sr. **Manoel**, pai do Rodney, morador do sítio Joana D'arc em Maracanaú, agradeço a grande ajuda na colheita da *Petiveria alliacea*.

Aos meus familiares, amigos, primos, tios, avó....

Enfim, a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS	xix
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxii
1. INTRODUÇÃO	24
1.1. GENERALIDADES	24
1.2. FAMÍLIA PHYTOLACCACEAE	37
1.3. <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L. (TIPI)	39
1.3.1. Descrição Botânica	39
1.3.2. Uso Popular de <i>Petiveria alliacea</i> L.	41
1.3.3. Fitoquímica e Farmacologia	45
2. OBJETIVOS	52
2.1. OBJETIVOS GERAIS	52
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
3. MATERIAL E MÉTODOS	54
3.1. PLANTA	54
3.2. PREPARAÇÃO DAS FRAÇÕES	54
3.3. ANIMAIS	56
3.4. DROGAS E REAGENTES	56
3.5. EQUIPAMENTOS	57
3.6. AVALIAÇÃO DA ABORDAGEM FITOQUÍMICA DAS FRAÇÕES ACETATO (FA), HEXÂNICA (FH), HIDROALCOÓLICA (FHA) E HIDROALCOÓLICA PRECIPITADA (FHAPPT) DAS RAÍZES DE <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	58
3.7. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS GERAIS E DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA (TESTE HIPOCRÁTICO)	59
3.8. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANALGÉSICA	61
3.8.1. Protocolo experimental	61

3.8.2. Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %	62
3.8.3. Teste da formalina	63
3.8.4. Teste da placa quente	64
3.9. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NO SNC	65
3.9.1. Protocolo experimental	65
3.9.2. Teste do campo aberto	67
3.9.3. Teste do <i>rota rod</i>	68
3.9.4. Teste do labirinto em cruz elevado	69
3.9.5. Tempo de sono induzido por pentobarbital	70
3.9.6. Teste do nado forçado	72
3.9.7. Teste das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ)	73
3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA	74
4. RESULTADOS	76
4.1. ABORDAGEM FITOQUÍMICA DAS FRAÇÕES ACETATO (FA), HEXÂNICA (FH), HIDROALCOÓLICA (FHA) E HIDROALCOÓLICA PRECIPITADA (FHAPPT) DA RAIZ DE <i>PETIVERIA ALLIACEA</i> L.	76
4.2. TESTE HIPOCRÁTICO	77
4.3. ATIVIDADE ANALGÉSICA	80
4.3.1. Teste das contorções abdominais	80
4.3.2. Teste da formalina	83
4.3.3. Teste da placa quente	87
4.4. TESTES NEURO-COMPORTAMENTAIS	89
4.4.1. Teste do campo aberto	89
4.4.2. Teste do <i>rota rod</i>	100
4.4.3. Teste do labirinto em cruz elevado	105
4.4.4. Teste do tempo de sono induzido por pentobarbital	113
4.4.5. Teste do nado forçado	122
4.4.6. Teste das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ)	128
5. DISCUSSÃO	137
6. CONCLUSÕES	151
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	154
8. ANEXO	174

LISTA DE QUADROS

QUADRO 01.	Algumas plantas medicinais e estimulantes cultivadas pelos índios brasileiros.	27
QUADRO 02.	Algumas espécies de plantas medicinais da Família Phytolaccaceae.	37
QUADRO 03.	Principais atividades farmacológicas da <i>Petiveria alliacea</i> em diversos países.	42
QUADRO 04.	Uso popular da <i>Petiveria alliacea</i> em vários países.	44
QUADRO 05.	Estrutura química de alguns constituintes da raiz da <i>Petiveria alliacea</i> .	46
QUADRO 06.	Esquema do Teste Hipocrático.	60
QUADRO 07.	Esquema do protocolo experimental da atividade analgésica.	61
QUADRO 08.	Esquema do teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %.	62
QUADRO 09.	Esquema do teste da formalina.	63
QUADRO 10.	Esquema do teste da placa quente.	64
QUADRO 11.	Esquema do protocolo experimental da atividade no SNC.	66
QUADRO 12.	Esquema do teste do campo aberto.	67
QUADRO 13.	Esquema do teste do <i>rota rod</i> .	68
QUADRO 14.	Esquema do teste do labirinto em cruz elevado.	69
QUADRO 15.	Esquema do teste do tempo de sono.	71
QUADRO 16.	Esquema do teste do nado forçado.	72
QUADRO 17.	Esquema do teste das convulsões induzidas por PTZ.	73

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01.	Distribuição Geográfica da Família Phytolaccaceae	37
FIGURA 02.	<i>Petiveria alliacea</i> L.	40
FIGURA 03.	Mapa do Ceará	54
FIGURA 04.	Extração e fracionamento a partir da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L.	55
FIGURA 05.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e indometacina no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.	82
FIGURAS 06.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e morfina no teste da formalina em camundongos.	85
FIGURAS 07.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L., morfina e naloxona, sozinhas ou associadas, no teste da formalina em camundongos.	86
FIGURAS 08.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto (ALE) em camundongos.	96
FIGURAS 09.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto (<i>rearing</i>) em camundongos.	97
FIGURAS 10.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto (<i>grooming</i>) em camundongos.	98
FIGURAS 11.	Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L., flumazenil e diazepam, via intraperitoneal, no teste do campo aberto em camundongos.	99
FIGURAS 12.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto (NEBA) em camundongos.	110
FIGURAS 13.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto (TPBA) em camundongos.	111
FIGURAS 14.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto (TPBF) em camundongos.	112
FIGURAS 15.	Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital (Latência do sono) em camundongos.	119

- FIGURAS 16.** Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital (Duração do sono) em camundongos. **120**
- FIGURAS 17.** Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L., flumazenil e diazepam, via intraperitoneal, no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos. **121**
- FIGURAS 18.** Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no teste do nado forçado em camundongos. **127**
- FIGURAS 19.** Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol (Latência da 1ª convulsão) em camundongos. **134**
- FIGURAS 20.** Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol (Latência de morte) em camundongos. **135**

LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Abordagem fitoquímica das frações isoladas de <i>Petiveria alliacea</i>	76
TABELA 02. Efeitos farmacológicos gerais (Teste Hipocrático) do extrato hidroalcoólico (EHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. em camundongos.	79
TABELA 03. Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e indometacina no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.	81
TABELA 04. Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e morfina no teste de formalina em camundongos.	84
TABELA 05. Efeito das frações isoladas da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e morfina no teste da placa quente em camundongos.	88
TABELA 06. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.	92
TABELA 07. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.	93
TABELA 08. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L., flumazenil e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.	94
TABELA 09. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.	95
TABELA 10. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do <i>rota rod</i> em camundongos.	101
TABELA 11. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do <i>rota rod</i> em camundongos.	102
TABELA 12. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do <i>rota rod</i> em camundongos.	103
TABELA 13. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do <i>rota rod</i> em camundongos.	104
TABELA 14. Efeito da fração acetato (FA) de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto em camundongos.	106

TABELA 15. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto em camundongos.	107
TABELA 16. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto em camundongos.	108
TABELA 17. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no teste do labirinto em camundongos.	109
TABELA 18. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.	115
TABELA 19. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.	116
TABELA 20. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L., flumazenil e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.	117
TABELA 21. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.	118
TABELA 22. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e imipramina no nado forçado em camundongos.	123
TABELA 23. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e imipramina no nado forçado em camundongos.	124
TABELA 24. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e imipramina no nado forçado em camundongos.	125
TABELA 25. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e imipramina no nado forçado em camundongos.	126
TABELA 26. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.	130
TABELA 27. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de <i>Petiveria alliacea</i> L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.	131

- TABELA 28.** Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. **132**
e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.
- TABELA 29.** Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos. **133**

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C. -	Antes de Cristo
AIDS -	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALE -	Atividade locomotora espontânea
ANOVA -	Análise de variância
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEME -	Central de medicamentos
CNPq -	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
cont./min	Contagem por minuto
COX 1 -	Enzima ciclooxigenase 1
DE -	Dose efetiva
DL -	Dose letal
DS -	Duração do sono
Embrapa -	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EPM -	Erro padrão da média
FA -	Fração acetato da raiz de <i>Petiveria alliacea</i>
FDA -	Food and Drug Administration
FH -	Fração hexânica da raiz de <i>Petiveria alliacea</i>
FHA -	Fração hidroalcoólica da raiz de <i>Petiveria alliacea</i>
FHAppt -	Fração hidroalcoólica precipitada da raiz de <i>Petiveria alliacea</i>
Flu -	Flumazenil
g/L -	Gramas por litro
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA_A	Subtipo de receptor GABA
h. -	Hora
i.p. -	Via intraperitoneal
Ibama -	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
ICDRA -	Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Drogas
LS -	Latência do sono

mg/kg -	Miligrama por Kilograma
min -	Minuto (s)
mL/kg -	Mililitro por Kilograma
MS -	Ministério da Saúde
NEBA -	Número de entrada nos braços abertos
NEBF -	Número de entrada nos braços fechados
NK -	Natural Killer
OMS -	Organização Mundial da Saúde
ONU -	Organização das Nações Unidas
P.A. -	Para análise
pH -	Potencial de hidrogênio
PNMNPC -	Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares
PTZ -	Pentilenotetrazol
RDC -	Resolução
rpm -	Rotações por minuto
s.c. -	Via subcutânea
s -	Segundo (s)
SNC -	Sistema Nervoso Central
SUS -	Sistema Único de Saúde
SVS -	Secretaria de Vigilância Sanitária
TPBA -	Tempo de permanência nos braços abertos
TPBF -	Tempo de permanência nos braços fechados
UFC -	Universidade Federal do Ceará
v.o. -	Via oral
W -	Watt
WHO -	World Health Organization
°C -	Grau (s) centígrado (s)

RESUMO

Avaliação dos efeitos centrais e antinociceptivos das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. (tipi) em camundongos. PATRÍCIA BEZERRA GOMES. Orientador: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 2006.

Petiveria alliacea L. é um arbusto da família Phytolaccaceae, usada popularmente na medicina folclórica para o tratamento de uma ampla variedade de doenças nas Américas do Sul e Central. As frações acetato (FA), hexânica (FH), hidroalcoólica (FHA) e hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz do tipi foram estudadas para investigar suas propriedades farmacológicas, nos modelos de nocicepção (contorções abdominais induzidas por ácido acético, formalina a 1% e placa quente) e nos modelos comportamentais clássicos (campo aberto, labirinto em cruz elevado- LCE, *rota rod*, tempo de sono induzido por pentobarbital, nado forçado e convulsões induzidas por pentilenotetrazol- PTZ). Foram analisados também os fitoconstituintes presentes no tipi, os efeitos farmacológicos gerais e sua toxicidade aguda. As frações foram administradas, via oral (v.o.) e/ou intraperitoneal (i.p.), nas doses de 100 e 200 mg/kg, em camundongos fêmeas. A abordagem fitoquímica das frações de *Petiveria alliacea* revelou a presença de alcalóides em FA, cumarinas em FA, FHA e FHAppt, saponinas e triterpenos em FA, FH, FHA e FHAppt. O extrato hidroalcoólico (500, 1000, 1500 e 2000 mg/kg, i.p.; 1000, 2000, 3000 e 4000 mg/kg, v.o.) do tipi apresentou uma baixa toxicidade e os parâmetros mais visualizados foram analgesia, diminuição da motilidade e passividade. Todas as frações inibiram as contorções abdominais induzidas por ácido acético. FA (200 mg/kg, i.p.), FH e FHAppt (100 e 200 mg/kg, i.p.), reduziram a nocicepção produzida pela formalina na 1ª e 2ª fases. FHA (100 e 200 mg/kg, i.p.) apresentou uma inibição significativa na 1ª fase deste teste, indicando um possível efeito antinociceptivo. O efeito antinociceptivo produzido por FHAppt (200 mg/kg, i.p.) foi revertido pela naloxona (2mg/kg, s.c.), mostrando uma possível participação do sistema opióide neste processo. Nenhum efeito significativo foi observado no teste da placa quente. Todas as frações do tipi induziram uma diminuição significativa na atividade locomotora, *rearing* e *grooming* no teste do campo aberto, sugerindo uma possível ação depressora central. Nenhum efeito significativo foi evidenciado na coordenação motora dos animais no teste do *rota rod*. No LCE, FA (100 e 200 mg/kg, v.o.) reduziu o NEBA (nº de entradas nos braços abertos) e o TPBA (tempo de permanência nos braços abertos). FA, FH e FHA (100 e 200 mg/kg, i.p.), FHAppt (200mg/kg, i.p.) apresentaram uma significativa redução do TPBA, indicando uma ausência do efeito ansiolítico. As frações da raiz de *Petiveria alliacea* promoveram um aumento significativo do tempo de imobilidade dos camundongos no teste do nado forçado. Além disso, corroborando estes resultados, as frações causaram um prolongamento do tempo de sono induzido por pentobarbital, confirmando um provável efeito sedativo e depressor central. Os efeitos neurofarmacológicos de FHA (200 mg/kg, i.p.), observados nos testes do campo aberto e tempo de sono, não foram revertidos com a administração de flumazenil (2,5 mg/kg, i.p.), indicando que o mecanismo de ação de FHA, provavelmente, não está relacionado com a participação dos receptores GABAérgicos. Todas as frações da raiz de *Petiveria alliacea* aumentaram a latência da 1ª convulsão e o tempo de morte das convulsões induzidas por PTZ nos animais, confirmando seu uso popular como anticonvulsivante. Os resultados mostraram que as diferentes frações de *Petiveria alliacea* L. possuem significativo potencial antinociceptivo, sedativo, depressor e anticonvulsivante, devido à presença destes constituintes, dando suporte ao uso da medicina folclórica desta planta.

Palavras-chave: *Petiveria alliacea*; tipi; Phytolaccaceae

ABSTRACT

Evaluation of the central and antinociceptive effects of isolated fractions from the root of *Petiveria alliacea* L. (tipi) in mice. PATRÍCIA BEZERRA GOMES. Supervisor: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa. Master Dissertation. Course of Post-graduation in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, UFC, 2006.

Petiveria alliacea L. a shrub from Phytolaccaceae family, is popularly used in folk medicine for treating a wide variety of disorders in South and Central America. The acetate (FA), hexanic (FH), hydroalcoholic (FHA) and precipitated hydroalcoholic (FHAppt) fractions from the root of tipi were studied to investigate its pharmacological properties in animals nocicepcion models (abdominal contractions induced by acetic acid, formalin 1% and hot plate tests) and in the classical behavioral models (open-field, elevated plus maze- EPM, rota rod, barbiturate-induced sleeping time, forced swimming and pentylenetetrazole (PTZ)-induced convulsions tests). Were analyzed the phytoconstituents presents in it, the general pharmacological effects and acute toxicity. The fractions were administered orally (p.o.) and/or intraperitoneally (i.p.), at single doses of 100 and 200 mg/kg, in female mice. The phytochemical approach of the fractions from *Petiveria alliacea* demonstrated the presence of alkaloids in FA, coumarins in FA, FHA and FHAppt, saponins and triterpenes in FA, FH, FHA and FHAppt. The hidroalcoholic extract (500, 1000, 1500 and 2000 mg/kg, i.p.; 1000, 2000, 3000 and 4000 mg/kg, p.o.) of the tipi presented a low toxicity and the parameters more visualized were analgesic, decrease in locomotor activity and passive behavior. All the fractions inhibited the abdominal contractions induced by acetic acid. FA (200 mg/kg, i.p.), FH and FHAppt (100 and 200 mg/kg, i.p.), reduced the nocicepcion produced by formalin in the 1st and 2nd phases. FHA (100 and 200 mg/kg, i.p.) presented a significant inhibition on the 1st phase, of this test, indicating a possible antinociceptive effect. The antinociceptive effect produced by FHAppt (200 mg/kg, i.p.) was reversed by naloxone (2 mg/kg, s.c.), showing the participation of the opioid system in this process. No significant effect was observed in the hot plate test. All the fractions of tipi induced a significant decrease in the locomotor activity, rearing and grooming in the open field test, suggesting a possible central depressant action. No significant effect was evident on motor coordination of the animals in the rota rod test. On LCE, FA (100 and 200 mg/kg, p.o.) decreased the NEOA (n° of entries in the open arms) and the TPOA (time of permanence in the open arms). FA, FH and FHA (100 and 200 mg/kg, i.p.), FHAppt (200mg/kg, i.p.) presented a significant reduction of the TPOA, indicating an absence of anxiolytic effect. The fractions from the root of *Petiveria alliacea* promoted a significant increase in the immobility time of the mice in the forced swimming test. Moreover, corroborating these results, as caused a prolongation of the pentobarbital-induced sleeping time, confirmed a probable sedative and central depressant effect. The neuropharmacological effects of the FHA (200 mg/kg, i.p.), observed in the open field and barbiturate-induced sleeping time tests, weren't reverted with the administration of the flumazenil (2.5 mg/kg, i.p.), indicating that the mechanism of action of the FHA, probably didn't related with the participation of the GABAergic receptors. All the fractions of *Petiveria alliacea* increased the latency to the first convulsion and the lethal time of the PTZ-induced convulsions test in the animals, confirmed its popular use as anticonvulsant. Results showed that the different fractions of *Petiveria alliacea* L. have significant antinociceptive, sedative, depressant and anticonvulsant potentials, due to presence in this constituents, supporting folk medicine use of this plant.

Key-words: *Petiveria alliacea*; tipi; Phytolaccaceae

1. INTRODUÇÃO

1.1. Generalidades

A utilização de plantas na “arte de curar” possui raízes muito antigas, relacionadas aos primórdios da prática médica, nas mais diferentes sociedades. O emprego das ervas medicinais era, em grande medida, intrínseco à tessitura das narrativas místicas, sobressaindo um marcante aspecto mágico: as palavras sagradas eram proferidas pelos iniciados – pajés, xamãs, entre outros – durante um ritual no qual plantas eram utilizadas, trazendo a cura para o enfermo (CORRÊA et al., 2003).

O uso de plantas como medicamentos pela humanidade é tão antigo quanto a história do homem. No momento em que o primeiro “Ser Humano” surgiu no planeta, as plantas já existiam há mais de 400 milhões de anos e sua utilização aconteceu cerca de 50 mil anos atrás. Há registros antigos, como desenhos em cavernas, escritos e símbolos, que revelam uma ligação íntima do homem com a natureza, principalmente com as plantas (SOARES, 2002). O processo de evolução da “arte de cura” se deu de forma empírica em processos de descoberta por tentativas, com erros e acertos (MORS, 1992; GOTTLIEB & KAPLAN, 1993). Os alquimistas, na tentativa de descobrir o “elixir da longa vida”, contribuíram muito na evolução da “arte de curar” (SOARES, 2002).

Registros da medicina romana, egípcia, persa e hebraica mostram que as ervas eram utilizadas de forma extensiva para curar praticamente todas as doenças conhecidas pelo homem. Nos seus primórdios, a indústria farmacêutica baseava-se na sua capacidade de isolar esses ingredientes (princípio ativo) e torná-los disponíveis em uma forma mais pura. Contudo, os herbalistas alegam que a natureza colocou na mesma erva substâncias que se equilibram com outras mais poderosas, e que embora menos potentes podem ajudar de forma sinérgica, ou seja, harmônica com as mais potentes. Portanto, ao se utilizar as plantas na sua forma completa, o processo de cura do corpo ocorre de uma maneira mais equilibrada. Muitos crêem que as propriedades curativas das plantas são tão eficazes quanto os medicamentos industrializados e sintetizados, mas sem os efeitos colaterais destes. Em países e comunidades nas quais o acesso médico e hospitalar é restrito, os remédios originários de plantas são a forma principal de cura medicinal. Atualmente, as plantas estão sendo preparadas e prescritas

por profissionais de saúde, e vendidas em farmácias de manipulação (FRANCO & FONTANA, 2003).

Em muitas comunidades e grupos étnicos, o conhecimento sobre as plantas medicinais simboliza geralmente o único recurso terapêutico (MACIEL, 2002). Hodiernamente, o seu uso não se restringe às zonas rurais ou regiões desprovidas de assistência médica e farmacêutica. Tudo indica que elas são utilizadas intensamente no meio urbano, como forma alternativa ou complementar aos medicamentos da medicina alopática (GUERRA & NODARI, 2001).

De maneira indireta, este tipo de cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares, como, por exemplo, botânica, farmacologia e fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a inesgotável fonte medicinal natural: a flora mundial (MACIEL, 2002).

Após a identificação das plantas, surgiram as técnicas de extração de suco, secagem de folhas e raízes, trituração de sementes e de conservação que iriam iniciar a configuração de um corpo teórico-prático do conhecimento e que constituíram a base da medicina dos povos primitivos. Este foi um longo processo no qual a intuição, aliada ao ensaio, lentamente converteu a experiência do saber em memória coletiva, repassou às gerações seguintes o conhecimento acumulado e, assim, preservou-o (UDRY, 2001).

É necessário um breve retrospecto histórico da evolução da medicina no Ocidente para melhor compreender o papel do conhecimento tradicional ao longo do desenvolvimento científico e tecnológico da medicina. Pode-se demarcar como decisiva a influência grega. Um dos primeiros testemunhos da prática dos médicos helênicos – *iatrós* – pode ser encontrado nos versos da *Ilíada*, o poema mais antigo de Homero. Uma mudança nesta perspectiva pôde ser verificada com a emergência da medicina de Hipócrates (460 a.C. - 377 a.C.) que inaugurou a era da razão em oposição à idéia mística dominante até sua época, de que as doenças eram resultados da "ira dos deuses" sobre os mortais. Hipócrates afirmou que a saúde e a doença eram fenômenos naturais que nada tinham a ver com os deuses, e sim com a lógica da própria natureza. A base filosófica da escola de Hipócrates era *vis medicatrix*, ou seja, o poder de cura da própria natureza. Entre os recursos empregados por Hipócrates, estavam as

plantas medicinais, o jejum, as águas minerais, os banhos, as dietas especiais e a utilização terapêutica dos minerais e dos cristais. De modo geral os médicos hipocráticos acreditavam no poder curativo da própria natureza (*phýsis*) e, por conta disso, muitas vezes evitaram intervenções na história natural das enfermidades (SIQUEIRA-BATISTA, 2003).

Até o século XIX, os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extratos vegetais, o que pode ser ilustrado pelas farmacopéias da época. Assim, na Farmacopéia geral para o reino e domínios de Portugal (1974), entre os produtos chamados símplices, constam 30 produtos de origem mineral, 11 de origem animal e cerca de 400 espécies vegetais. As plantas medicinais e seus extratos constituíam a maioria dos medicamentos, que, naquela época, pouco se diferenciavam dos remédios utilizados na medicina popular. Muitas das espécies ainda estão presentes nas farmacopéias recentes (UDRY, 2001).

O Brasil tem uma das mais ricas biodiversidades do planeta, com milhares de espécies em sua fauna e flora. A utilização das plantas surgiu, não só como alimento, mas também como fonte terapêutica, há cerca de 12 mil anos, dando origem aos paleoíndios (índios da era paleozóica) amazônicos, dos quais derivaram as principais tribos indígenas do país (SOARES, 2002).

Na história da colonização do Brasil, os portugueses retiraram do índio a fórmula para sobreviver nos trópicos, a aprendizagem de seu método de plantio e cultivo das plantas, bem como a forma de prepará-las e consumi-las. Neste terreno, a contribuição indígena foi a mais relevante (RIBEIRO, 1993). Um pouco mais tarde, o padre José Anchieta detalhou as plantas comestíveis e medicinais do Brasil como o feijão, milho, cevada, grão-de-bico, lentilha, palmito e a mandioca (que era o principal alimento dos índios). Das plantas medicinais, Anchieta falou muito da hortelã pimenta, usada contra indigestões, dores e doenças nervosas (SOARES, 2002). No **Quadro 1**, são mencionadas algumas plantas medicinais e estimulantes cultivadas pelos índios brasileiros, para realçar a inestimável contribuição indígena ao progresso da humanidade (RIBEIRO, 1993).

QUADRO 1- Algumas plantas medicinais e estimulantes cultivadas pelos índios brasileiros

Nome Científico	Nome Popular	Uso
<i>Bixa orellana</i> L.	Urucum	Culinária, pintura
<i>Cephaelis ipecacuana</i> A. Rich	Ipecacuanha	Medicinal
<i>Erythroxylum cola</i>	Cocaína	Alucinógeno
<i>Gossypium sp.</i>	Algodão	Hospitalar e Vestuário
<i>Hevea brasiliensis</i>	Borracha	Utensílios
<i>Ilex paraguariensis</i>	Erva-Mate	Chá, chimarrão
<i>Nicotina tabacum</i> L.	Tabaco	Fumo
<i>Passiflora sp.</i>	Maracujá	Bebida calmante
<i>Paullina cupana</i> H.B.K.	Guaraná	Bebida estimulante
<i>Pilocarpus pennatifolius</i>	Jaborandi	Sudorífico, depurativo
<i>Strichnos toxifera</i>	Curare	Veneno
<i>Theobroma cacao</i> L.	Cacau	Chocolate

Fonte: RIBEIRO, 1993

No Brasil, além da assimilação dos conhecimentos indígenas, as contribuições trazidas pelos escravos e imigrantes representaram papel importante para o surgimento de uma medicina popular rica e original, na qual a utilização de plantas medicinais ocupa lugar de destaque. Muitas outras foram trazidas pelos europeus, como a camomila (*Matricaria chamomilla* L.), a melissa (*Melissa officinalis* L.), a malva (*Malva sylvestris* L.), o funcho (*Foeniculum vulgare* Mill.); pelos africanos, como a erva-guiné (*Petiveria alliacea* L.) e o melão-de-são-caetano (*Mormodica charantia* L.); outras ainda são provenientes de outros países sul-americanos, como o boldo (*Peumus boldus* Mol.) (GUERRA & NODARI, 2001).

A medicina enquanto ciência surgiu muitos anos depois. O século XVIII em particular foi aquele que abriu as portas para o conhecimento científico da medicina e, embora a arte da cura tenha sido refinada, as plantas continuaram a ocupar uma posição de destaque, o que permaneceu como paradigma até o nosso século, ou seja, até 1930, cerca de 90 % dos medicamentos oficiais eram de origem vegetal (CORRÊA et al., 2003).

Com a evolução da química a partir do século XIX, modificou-se, no Ocidente, a forma de utilização das plantas, do seu uso direto e de seus preparados. Passou-se a utilizar as moléculas ativas nelas contidas, chegando-se a reproduzir artificialmente a substância ativa isolada, atingindo uma produção qualitativa e quantitativa em escala industrial. Relegaram a segundo plano as plantas que deram origem a estas substâncias (NEVES, 1982). Na nascente indústria farmacêutica era grande o interesse pelas plantas medicinais, estudando-se suas composições e efeitos farmacológicos, partiu-se assim, para a síntese dos princípios ativos, empregando-os então de forma ampla na terapêutica de diversas entidades nosológicas. Temos, portanto, o ácido acetil-salicílico (AAS), atropina, digitálicos, efedrina, mentol, alguns opiáceos, pilocarpina, quinina, reserpina, teofilina, vimblastina, vincristina – entre uma grande quantidade de fármacos obtidos a partir de plantas (CORRÊA et al., 2003).

O impacto da descoberta da penicilina obtida de microorganismos, sobre o desenvolvimento da terapia anti-infecciosa, foi um enorme avanço nesta área científica. Aproximadamente 25 % das drogas prescritas no mundo foram obtidas de plantas. Das 252 drogas consideradas básicas e essenciais pela OMS, 11 % são originárias de plantas e um outro grande percentual são drogas sintetizadas de precursores naturais. Como exemplo, temos a digoxina da *Digitalis* spp, quinina e quinidina da *Chinchona* spp, vincristina e vimblastina da *Catharanthus roseus*, morfina e codeína da *Papaver somniferum*. Estima-se que 60 % das drogas antitumorais e anti-infecciosas são de origem natural. Além disso, compostos como a muscarina, fisostigmina, ioimbina, colchicina e ésteres de forbol são importantes ferramentas usadas em estudos farmacológicos, fisiológicos e bioquímicos (RATES, 2001).

A universalização do acesso à assistência farmacêutica por meio dos medicamentos químicos não ocorreu, apesar de todo o desenvolvimento científico e tecnológico após a Segunda Guerra Mundial. O que se diagnosticou, segundo estudos solicitados pela OMS, foi, de um lado, o decréscimo de qualidade no atendimento médico e nos serviços de saúde pública nos países mais pobres e, por outro, o crescente uso de plantas medicinais a partir do conhecimento tradicional, visando suprir as carências no atendimento básico à saúde, que competiria ao Estado (UDRY, 2001).

Desde 1977, a OMS tem encorajado o estudo de plantas tradicionais com a esperança de obter os benefícios que isso poderia possivelmente fornecer, enquanto poderia

evitar os efeitos irracionais ou prejudiciais que esse tipo de medicina pode ter. Estima-se que existam cerca de 500 mil espécies no mundo, das quais o Brasil possui cerca de 120 mil, sendo o país com maior cobertura vegetal em todo o globo (CORRÊA et al., 2003).

A população, por meio de seus curandeiros, raizeiros, benzedores e parteiras, com o conhecimento do uso das plantas medicinais e de seus medicamentos caseiros, supria cada vez mais a necessidade da população pobre e/ou excluída do sistema formal de saúde. Esse interesse é fruto do incentivo dado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) após reunião em 23 de maio de 1978 quando reconheceu a importância das plantas medicinais e das preparações galênicas na cura de doenças, recomendando a difusão, em nível mundial, dos conhecimentos necessários para o uso das plantas medicinais (SOARES, 2002).

A política da OMS sobre a medicina tradicional consta do diretório geral no documento Medicina Tradicional e Cuidados com a Saúde, apresentado na 44^a Assembléia Mundial de Saúde, realizada em 1991, que estabelece que a “OMS colaborará com os estados membros na revisão das políticas nacionais, legislação e decisões relativas à natureza e extensão de uso de medicina tradicional nos seus sistemas de saúde”. Baseados nas resoluções da Assembléia Mundial de Saúde, os maiores objetivos dos programas de medicina tradicional são: facilitar a integração entre a medicina tradicional e o Sistema Nacional de Saúde; promover o uso racional da medicina tradicional por meio do desenvolvimento de técnicas e de padrões internacionais na área de plantas medicinais e acupuntura; e atuar como *cleaning house* para a difusão e informação das várias formas de medicina tradicional. Na Resolução WHO 42.43 (1989), a assembléia de saúde da Organização das Nações Unidas (ONU) convocou os seus estados membros para: realizar uma avaliação dos seus sistemas de medicina tradicional; realizar inventários sistemáticos dos padrões pré-clínicos e clínicos do uso das plantas medicinais pelos curandeiros e pela população; introduzir medidas reguladoras e de controle dos produtos de plantas medicinais; restabelecer um sistema de padrões; e ainda identificar as plantas medicinais, os remédios delas derivados que tenham um critério de eficácia comprovado que deveria ser incluído nas indicações de uso das plantas nacionais e nas farmacopéias (<http://www.anvisa.gov.br>).

Os fitoterápicos têm duas características que os distinguem dos medicamentos químicos: o uso prolongado para atingir o efeito terapêutico e a utilização da planta inteira

(uma simples planta pode conter muitos constituintes naturais; a combinação de plantas pode conter muito mais). A experiência tem demonstrado que há benefício a longo prazo no uso das plantas medicinais e de seus extratos, uma vez que os seus constituintes trabalham em conjunção uns com os outros. No entanto, há pouquíssima pesquisa sobre o efeito da planta como um todo, porque o processo de aprovação de um medicamento não contempla a mistura química natural. O processo para isolar o princípio ativo de cada planta, demanda muito tempo, e tem um custo muito elevado (UDRY, 2001).

As conclusões da 6ª ICDRA, em 1991, recomendaram à OMS a continuidade de monografias de fitoterápicos com base nas diretrizes para estabelecer fitoterápicos. Respondendo aos estados membros, o Programa de Medicina Tradicional da OMS preparou um documento técnico denominado “Monografias para a seleção de plantas medicinais da OMS”, para atendimento primário à saúde. Este documento contém duas partes: 1) resumo das características botânicas dos principais princípios químicos e do controle de qualidade de cada planta; 2) sumário da aplicação clínica, farmacologia, posologia, possíveis contra-indicações, precauções e reações potencialmente adversas. Esse fato é o reconhecimento da ONU-OMS de que o Estado de Bem-Estar não atendia igualmente a todas as nações; as periféricas não conseguiam suprir as condições de saúde de suas populações (GOULART, 1996).

Em 1998, estabelece-se a nova e atual Política Nacional de Medicamentos (Portaria/MS nº 3.196/98), como parte essencial da Política Nacional de Saúde, que deve ampliar o uso de medicamentos essenciais pela formulação de uma política de medicamentos fitoterápicos para o SUS. Ainda em 1998, a Portaria nº 665, do Ministério da Saúde, “cria a Subcomissão Nacional de Assessoramento em Fitoterápicos (Conafit), que tem como atribuições: 1) Assessorar a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), nos assuntos científicos, técnicos e normativos envolvidos na apreciação da eficácia e segurança do uso de produtos fitoterápicos. 2) Manifestar-se sobre questões relacionadas à farmacovigilância e ao desenvolvimento de pesquisas clínicas na área de fitoterápicos *in vivo*. 3) Subsidiar a SVS na realização de eventos técnico-científicos, do interesse dos trabalhos da comissão e que concorrem para a ampla divulgação de conhecimentos e informações pertinentes ao controle sanitário desses agentes” (<http://www.anvisa.gov.br>).

Finalmente, em 24/02/2000, é editada a Resolução/RDC nº 17/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde em substituição à Portaria nº 6/95. São definidos os requisitos fundamentais para o registro de fitoterápicos (<http://www.anvisa.gov.br>).

No Nordeste do Brasil, 80 % da sua população utilizam a fitoterapia empírica na forma de preparações caseiras. Atento a essa realidade, o Ministério da Saúde elaborou a Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares (PNMNPC) no SUS, que atende a necessidade de conhecer, incorporar e implementar experiências na área da acunpatura, homeopatia, fitoterapia, e outras em municípios e estados. No Brasil, existem atualmente cerca de 115 programas de fitoterapia. No Ceará, há 21 destes programas em funcionamento (GIRÃO, 2005).

O pesquisador Dr. José de Abreu Matos, farmacêutico e professor da Universidade Federal do Ceará, criador do Projeto Farmácias Vivas do Horto de Plantas Medicinais, afirma que “a definição de medicamento fitoterápico tradicional, conforme a Resolução RDC nº 17/Anvisa, de 2000, foi radicalmente técnica e extra-nacional. A escolha do sistema de pontuação a partir de documentos básicos é de alta valia internacional, mas de pouca valia nacional, pois embora exista um livro de plantas utilizadas no nordeste, este não determina, o que é e o que não é tradicional. O uso tradicional de uma planta deve ser avaliado regionalmente através de citações coerentes ao longo da história de um povo. Basta ver que a lista de plantas que foram selecionadas ‘como tradicionais’ não incluem nenhuma planta do NE, algumas das quais, como a aroeira (*Myracrodruon urundeuva* Fr. All.), tem uso secular, com o mesmo emprego referido desde os anos de 1700 (UDRY, 2001).

Entretanto, pelos critérios estabelecidos, a maioria das plantas aceitas como tradicionais são plantas estrangeiras, algumas delas trazidas pelos colonizadores europeus. Por distorção na aplicação da Portaria, o comércio farmacêutico está repleto de produtos ditos tradicionais, preparados à revelia da legislação reguladora, levando, no entanto, no rótulo o aviso de que se trata de produto ainda em estudo, com indicação baseada na tradição popular, ou seja, uma ‘bela saída comercial’ que deixa o povo sujeito à riscos ainda não bem dimensionados. Tradicionais deveriam ser todas as plantas que tenham mantido, ao longo do tempo, indicações terapêuticas análogas às iniciais, como ocorre com vários tipos de hortelãs,

malvarisco e coiramas, entre as exóticas, e aroeiras-do-sertão e da-praia, ervas-cidreiras, pariparoba e pau-d'arco, entre as silvestres selecionadas“ (UDRY, 2001).

Atualmente, muitos centros em nosso país e no exterior vêm desenvolvendo estudos sérios sobre as propriedades farmacológicas das plantas medicinais, chegando a resultados bastante promissores, publicados em revistas científicas respeitáveis – cerca de 590 plantas encontram-se registradas no Ministério da Saúde brasileiro para comercialização (CORRÊA et al., 2003).

A comunidade científica tem insistentemente buscado obter de fontes naturais, substâncias que atuem contra diferentes patologias que ainda não possuem um tratamento adequado, como o câncer, AIDS, hepatite B, processos inflamatórios, dor e alergia. Inúmeros são os estudos que confirmam a ação farmacológica de uma variedade de plantas e de seus princípios ativos. No Laboratório de Neurofarmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, sob a orientação das Dotoras Glauce Socorro de Barros Viana e Francisca Cléa Florenço de Sousa, várias pesquisas sobre plantas já foram desenvolvidas e publicadas, com a obtenção de livros, monografias, dissertações de mestrado, teses de doutorado e diversos trabalhos científicos durante estes últimos quinze anos.

As descobertas científicas têm valor universal e algumas delas beneficiam em pouco tempo todos os povos e todas as camadas sociais. Outras se aplicam primeiro aos países mais adiantados ou à classes mais favorecidas (MATOS, 2000). O Programa Farmácias Vivas, sob a coordenação do professor Matos, da Universidade Federal do Ceará, como programa integrado de pesquisa e uso de plantas medicinais, sobreviveu ao tempo – desde 1983 – e às diferentes gestões da administração pública.

A publicação do livro *Farmácias Vivas*, que cunhou o termo e descreveu a metodologia em 1991 contendo 53 espécies dentre elas as de origem européia e as plantas de ocorrência local e regional dotadas de atividade terapêutica cientificamente comprovada, constitui a base do desenvolvimento do programa Novo Livro, sob o título *Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil* – apresenta monografias das 74 plantas cientificamente validadas como medicinais, disponíveis no Nordeste, com finalidade de desvendar os mistérios da natureza em benefício

do homem, ou seja, buscar na flora nordestina plantas e substâncias que possam ser usadas para aliviar doenças do nosso povo ou venham contribuir para o desenvolvimento industrial e econômico da região (MATOS, 2000).

No processo de mudança do mercado de fitoterápicos, que está em curso, podem-se caracterizar dois segmentos bem distintos: um nos países desenvolvidos e outro nos países em desenvolvimento, os quais têm pontos de tangência. Nos países desenvolvidos, o ressurgimento do interesse pelos fitoterápicos tem sido resultado de uma mudança cultural que se tem refletido na preferência dos consumidores por produtos de origem natural. Nos países em desenvolvimento, o mercado de plantas medicinais é constituído pelo seu uso na medicina popular, em farmácias caseiras e, mais recentemente, no sistema de saúde pública por meio dos programas de fitoterapia no âmbito estadual e municipal (UDRY, 2001).

Diversos pesquisadores preconizam que todos os países, em particular aqueles em desenvolvimento, deveriam fomentar políticas de identificação de plantas medicinais de diversas áreas ou de seus extratos, para que possam formar parte de listas nacionais de medicamentos e inclusive substituir produtos farmacêuticos importados de outros países (CORRÊA et al., 2003).

Na Europa e no Japão, os fitoterápicos têm tradição cultural de uso com ampla aceitação. A legislação é específica, com padrões fixados tanto para a matéria-prima, como para o processo industrial. Como os fitoterápicos fazem parte do sistema de saúde desses países, a legislação contém normas de segurança, eficácia e controle de qualidade. As monografias são produzidas para os fitoterápicos comercializados, e os testes e as pesquisas são requeridos para provar a segurança e a eficácia. Existem incentivos, nesses países, para aumentar o conhecimento e a pesquisa dos fitoterápicos, sendo a pesquisa voltada para a melhoria dos medicamentos, mais do que para a descoberta de novos medicamentos (UDRY, 2001).

Por outro lado, nos Estados Unidos, os fitoterápicos não gozam de tradição cultural, sendo utilizados basicamente como complementos alimentares, e dependem da indicação de farmacêuticos para serem utilizados. No âmbito legal, desde 1976, a regulamentação do mercado de saúde alimentar declarou que as ervas medicinais podem ser

incluídas como suplementos alimentares. Em 1980, dados coletados revelam que 25 % das prescrições médicas continham componentes farmacológicos oriundos de plantas superiores, sendo gasta neste mesmo ano US\$ 8 bilhões com esses produtos (CORRÊA et al., 2003). A mudança na estrutura da regulamentação nos EUA permitiu a rápida expansão do mercado de suplementos alimentares, entre os quais se incluem os fitoterápicos. Estes, para serem comercializados, devem apenas provar que são seguros, situação que difere muito dos medicamentos regulados pela FDA, que têm de apresentar segurança e efetividade e, quando embalados, demonstrar pureza. No contexto norte-americano, a possibilidade de um fitoterápico voltar a ser comercializado como medicamento é escassa (UDRY, 2001).

Apesar do inegável potencial da biodiversidade brasileira, estamos bastante atrasados quando comparados à outros países nos campos da pesquisa e divulgação de alternativas fitoterápicas e, mesmo quando existem pesquisas científicas comprovando os efeitos terapêuticos de determinada planta, esbarra-se muito no preconceito da classe médica. Nesse quesito os países europeus vêm se destacando por sua abertura na adoção das plantas medicinais. Na Alemanha, considerado o maior mercado do mundo, 80 % dos médicos prescrevem medicamentos de origem vegetal para seus pacientes. Lá os fitoterápicos já correspondem a 10 % de todo o mercado farmacêutico local (RODRIGUES, 2003).

A China bem mais pobre em espécies vegetais que o Brasil, mantém há anos vários institutos de matéria médica, destinados à investigação da medicina tradicional e popular; isolamento e caracterização de princípios ativos; transformação química de tais princípios; desenvolvimento de novos métodos e de novas drogas; estudo da relação estrutura/atividade e dos mecanismos de ação de drogas; operação de fábricas-piloto para a produção de fármacos. Cada um desses institutos leva os medicamentos da fonte vegetal, por meio da substância bioativa, até o balcão da farmácia. Assim, compreende-se por que a população chinesa utiliza principalmente medicamentos derivados de plantas nativas (UDRY, 2001).

As condições a que têm estado sujeitas atualmente, no Brasil, a produção, o controle e o uso das plantas medicinais, drogas e fitoterápicos, recentemente, têm mostrado, sinais de desenvolvimento no sentido de melhor atender aos interesses da população quanto ao aproveitamento correto das plantas medicinais brasileiras e seus derivados. Esta nova

orientação já começou no Ceará, com a implantação do programa de fitoterapia em saúde pública (MATOS, 2000).

O CNPq vem exigindo resultados mais aplicados das pesquisas que financia na área de fitoterápicos. Antes você poderia propor um projeto com a finalidade de isolar o componente ativo de determinada planta cujos efeitos eram conhecidos popularmente, mas atualmente já se procura exigir propostas de aplicação desse conhecimento. Ibama e Embrapa também têm aumentado seu envolvimento nessa área, realizando pesquisas e organizando informações sobre as diferentes cadeias produtivas das plantas. A Embrapa mantém inclusive um banco de germoplasma (local para o armazenamento dos recursos genéticos de espécies) de plantas medicinais (RODRIGUES, 2003).

A economia gerada pelo uso de medicamentos fitoterápicos, entretanto, está circunscrita apenas ao tratamento de doenças primárias ou, conforme as possibilidades, ao complemento de terapias convencionais no caso de doenças mais graves. Ainda assim, a adoção de uma política privilegiando os fitoterápicos teria impacto direto sobre uma área para a qual o SUS destinou, apenas no ano de 2003, cerca de R\$ 2,3 bilhões (RODRIGUES, 2003).

A farmacologia moderna avançou para a situação atual de elaboração de medicamentos sintéticos, que dominou o mercado de fármacos por muitos anos. Apesar disso, a indústria fitoterápica movimenta hoje cerca de US\$ 14 bilhões em todo o mundo, ou seja, 5% dos US\$ 280 bilhões que circulam no mercado global de medicamentos sintéticos. No Brasil, o mercado de medicamentos em geral movimenta anualmente US\$ 7 bilhões, sendo que os fitoterápicos representam cerca de 4 % deste total, ou seja, US\$ 300 milhões (SOARES, 2002).

Enquanto o setor de pesquisa brasileiro faz o que pode para avançar, a chamada biopirataria vem se tornando fato corriqueiro. Encorajados pela ausência de legislação específica e pela abertura das fronteiras, especialmente na região amazônica, pesquisadores e empresas estrangeiras estão se apressando para patentear princípios ativos encontrados em plantas brasileiras. A multinacional Merck Sharp & Dohme já produz comercialmente um medicamento contra o glaucoma à partir do jaborandi. Exemplo pior é o do laboratório Abbot que recentemente patenteou um analgésico cotado para dar origem a uma nova classe de

drogas capazes de substituir os opiáceos, como é o caso da morfina, obtido a partir do veneno de uma rã amazônica que já vem sendo usado tradicionalmente pelos índios. Contudo, o caso mais emblemático desse verdadeiro butim não partiu da área farmacêutica, a Asashi Foods, empresa do ramo alimentício no Japão, registrou os termos cupuaçu e cupulate, nome pelo qual é conhecido o chocolate feito das sementes do cupuaçu, como marcas, na tentativa de abocanhar direitos de propriedade intelectual sobre virtualmente todos os produtos derivados da fruta amazônica (RODRIGUES, 2003).

Existem, portanto, alternativas para fazer face à tendência globalizante que caracteriza esta Mudança de Época. Ao Estado cabe ainda um papel central: promover uma política científica e tecnológica visando ao desenvolvimento e à validação científica do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais. Cabe-lhe reconhecer os avanços obtidos pelo modelo do Programa Farmácias Vivas, que aliou o saber popular ao científico e tornou-se referência no país. Este programa indica que há espaço, além das tendências globalizantes e apesar delas e de seus modelos hegemônicos, para se reconhecer o saber tradicional e incorporá-lo às políticas públicas de saúde. E vale lembrar que é imprescindível o fortalecimento de instrumentos políticos e legais para preservar a soberania brasileira na defesa dos recursos naturais, quanto ao uso efetivo e sustentável, em benefício da população e Projetos de Lei que regulem aspectos fitosanitários para estimular a pesquisa e a produção destes produtos no nosso país.

1.2. Família Phytolaccaceae

A família Phytolaccaceae possui cerca de 17 gêneros e em torno de 125 espécies amplamente distribuídas por regiões tropicais e subtropicais (**Figura 1**). Algumas espécies apresentam utilidades comestíveis, medicinais e ornamentais. Cultiva-se muito espécies do gênero *Phytolacca* (**Quadro 2**).

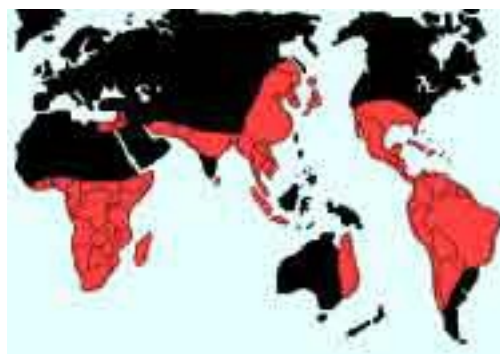





Figura 1: Distribuição Geográfica da Família Phytolaccaceae

É formada por ervas ou arbustos, incluindo pequenas árvores. Folhas alternas, simples, inteiras, sem estípulas. Flores geralmente em espigas com ramos axilares, regulares, pequenas, bissexuadas ou unissexuadas. Possui 4-5 sépalas livres ou unidas na base. Pétalas muito pequenas. Estames acima de 4, numerosos, com filamentos livres e unidos ligeiramente na base. Fruto seco, carnoso, separado dos carpelos quando maduros (<http://www.arvores.brasil.nom.br>).

QUADRO 2- Algumas espécies de plantas medicinais da Família Phytolaccaceae

Nome Científico	Nome popular	Características
 <i>Galesia gorazema</i> Vell. <i>Galesia intergrifolia</i> Spreng.	Pau-d'alho, guararema, ibirarema, pau-de-mau-cheiro, árvore-de-alho, ubaeté	Possui de 10 a 25 m de altura. Exala odor de alho. Utilizado o chá das raízes, casca e folhas, para o reumatismo, úlceras e gripe. O cozimento das folhas e raspas da madeira é usado para banhar tumores. A cinza, rica em potássio, é usada para o fabrico de sabão. Indicada para ornamentação e sua madeira é usada como tábuas de revestimentos, sarrafos, para confecção de barcos, fósforos, caixotaria rústica e embalagens leves.
	Tipi, anamu	Ver <i>Petiveria alliacea</i> L. (p. 39)

<p><i>Petiveria tetrandra</i> Gomes. <i>Petiveria alliacea</i> Linneo.</p>		
	<p>Caruru-bravo</p>	<p>Combate anemia, dispepsia, constipação intestinal, diarreia, reumatismo.</p>
<p><i>Phytolacca decandra</i></p> 	<p>Cebolão</p>	<p>Ervas, arbustos e árvores com flores pequenas, sem pétalas, dispostas em ramos. Cálice com 4-5 lóbulos, estames numerosos. Fruto carnosos. Compreende 35 espécies nativas de zonas temperadas.</p>
<p><i>Phytolacca dioica</i> L.</p> 	<p>Palehua-Palikea Trail, Zorrillo</p>	<p>Herbáceo perene com odor de alho, de 1 m de altura. A raiz apresenta algumas propriedades medicinais. Usada em feridas, infecções e desordens do sistema respiratório de animais.</p>
<p><i>Phytolacca octandra</i></p> 	<p>Popolo ku mai</p>	<p>Localizada no Hawaii</p>

Fonte: PECKOLT & GUSTAVO, 1900; <http://www.esalq.usp.br/trilhas/medicina/am18.htm>;

http://www.arboretos.cnpm.embrapa.br/faz_sm/especies.html;

<http://www.arvores.brasil.nom.br>

1.3. *Petiveria alliacea* L. (Tipi)

1.3.1. Descrição Botânica

Petiveria alliacea L., comumente conhecida como tipi, um arbusto da família Phytolaccaceae, é um herbáceo perene¹, sublenhoso¹, cerca de ½ a 1 metro de altura, apresenta ramos delgados, eretos, ou ascendentes¹, angulosos¹, sulcados¹-estriados¹, pubescentes¹ ou quase glabros¹, subflexosos¹, dilatados nos nós e com característico odor e sabor aliáceo, isto é, de alho. As folhas são curtamente pecioladas¹, alternas¹, oblongo-lanceoladas¹, membranosas¹, inteiras¹, elípticas¹, agudas¹ ou acuminadas¹ no ápice¹, de base cuneiforme¹ estriada¹ num pecíolo¹ canaliculado¹ de cerca de 5 mm de comprimento, com a nervura¹ mediana proeminente na face inferior e as nervuras secundárias arqueadas, glabras¹, exceto na face superior das nervuras de cor verde escura e mais clara na inferior. Medem de 5 a 10 cm de comprimento por 2 a 6 cm de largura. As flores são sésseis¹, pequenas e em delgadas espigas¹ bracteadas¹, terminal ou axilar¹ em racemos¹ que, devido aos curtos pedúnculos¹ florais, simulam espigas¹ delgadas, eretas, de 10 a 15 cm de comprimento. O fruto é capsular¹, pequeno e cuneiforme¹. Raiz fusiforme¹, irregularmente ramificada e comprimento variável; sua superfície externa é de cor pardo acinzentada clara e pardo amarelada, finamente estriada¹ no sentido longitudinal, apresentando cicatrizes¹ verrucosas¹ (PECKOLT & GUSTAVO, 1900; CORREIA, 1984; BRAGA, 1992) (**Figura 2**).

¹**Glossário de alguns termos botânicos:** ACUMINADAS - Tipo de ápice pontudo, semelhante a uma lança. AGUDAS- Tipo de ápice estreito e arredondado. ALTERNAS- Folha que se insere, de forma isolada, em diferentes níveis do caule. ANGULOSO- Com saliências pontiagudas e irregulares. ÁPICE- Extremidade da folha. ASCENDENTE- Que sobem, se elevam. AXILAR – Estrutura que nasce sobre o ponto de inserção da folha no caule (no lado interno). BRACTEADA- Folha modificada com função de proteção, geralmente envolve botões florais ou inflorescências. CANALICULADO- Provido de um pequeno canal. CAPSULAR- Fruto seco, que se abre quando maduro, formado por vários carpelos unidos entre si, normalmente com muitas sementes e que se abre por fendas ou poros. CARPELO- Folha modificada que origina, sozinha ou com outras, o aparelho feminino da flor. CICATRIZES- Marca presente na superfície externa de alguma parte da planta. CUNEIFORME- Parte estreita na base, arredondada no meio e estreita no ápice. ELÍPTICAS- Forma de limbo. ESPIGA- Inflorescência com flores sésseis sobre o eixo. ESTRIADO- Marca presente na superfície externa ou interna de alguma parte da planta em forma de estrias. FUSIFORME- Em forma de fuso. GLABRA- Desprovida de pêlos e lisa. INFLORESCÊNCIA- Agrupamento de flores em um eixo comum. INTEIRA- Lâmina. LÂMINA- Porção alargada e achatada da folha. MEMBRANOSA- Textura fina e delicada das folhas. NERVURA- Cordão de feixes vasculares na superfície das folhas. OBLONGO- Folha mais longa do que larga. LANCEOLADA- Em forma de lança. PECÍOLO- Estrutura responsável pela fixação da folha à bainha ou caule. PEDÚNCULO- Caule que sustenta a flor. PERENE- Planta que tem ciclo vegetativo não determinado, sempre superior a dois anos. PUBESCENTE- Coberto de pêlos. RACEMO- Inflorescência cujo eixo principal apresenta flores laterais pedunculadas. RAMIFICADA- Contêm ramos. SÉSSIL- Estrutura que não tem suporte, como folhas sem pecíolo, flor sem pedicelo ou inflorescência sem pedúnculo. SUBFLEXOSO- Flexível. SUBLENHOSO- O caule apresenta um tecido mais externo (súber), formado por vasos condutores da seiva bruta (lenho). SULCADO- Cortado, atravessado. VERRUCOSAS- Em forma de verrugas. (SIMÕES et al., 1988; CORRÊA et al., 2003)

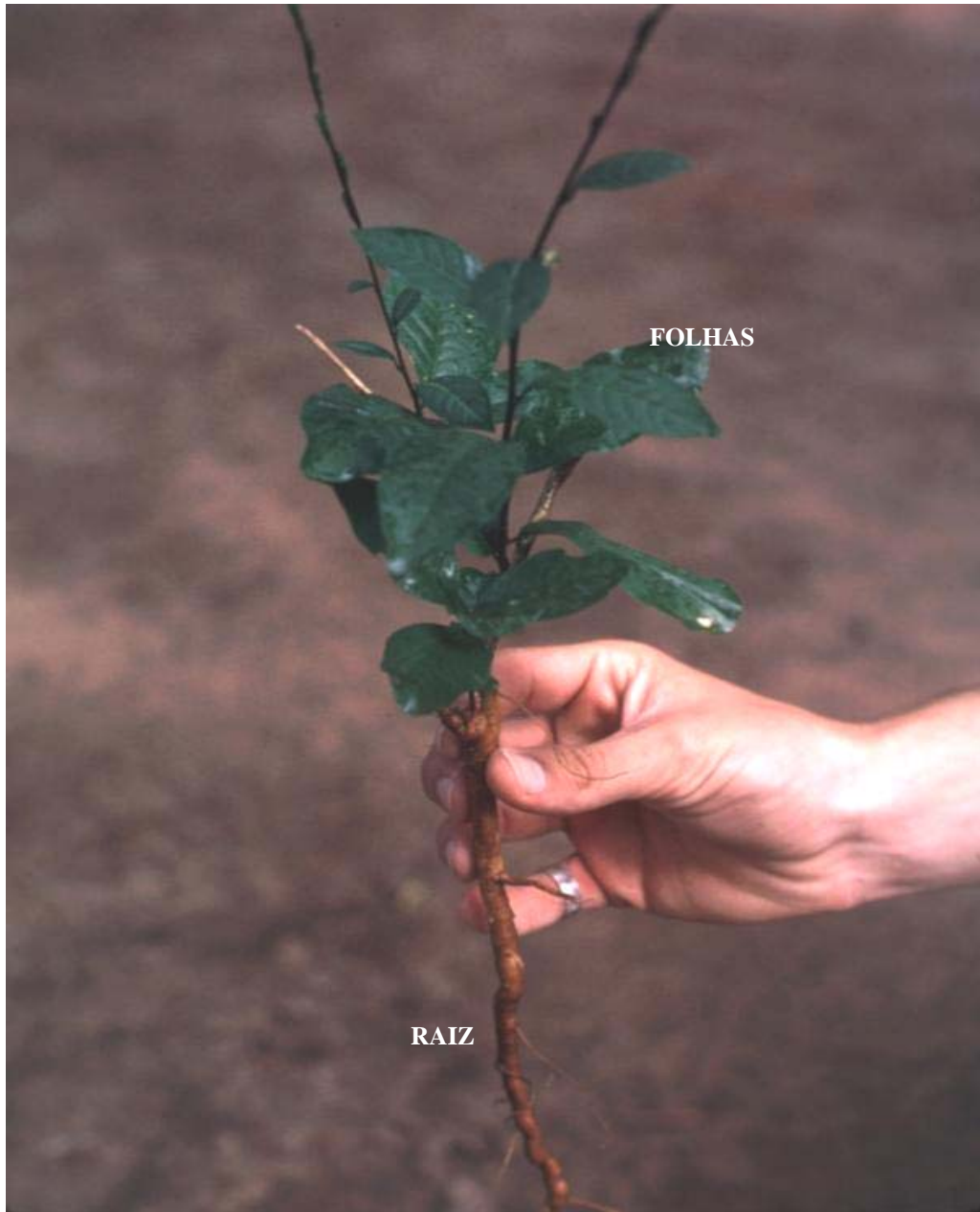


Figura 2: *Petiveria alliacea* L.

Originária da floresta Amazônica e distribuída em outras áreas incluindo a América Tropical, Caribe, África, Sri Lanka e o sudeste dos Estados Unidos, foi trazida para o Brasil pelos escravos e é popularmente conhecida como tipi ou tipi verdadeiro (CE e BA); pipi (RJ; Venezuela); raiz de Guiné, erva de Guiné, erva-pipi (SP e PE); apacin, erva de alho, mucura-caá (AM, PA e RR); anamu (Colômbia, Peru, Venezuela, EUA); lanceilla, mucura, raiz de pipi, mapuro, mapurito (Colômbia); Da-hua-ta (Colômbia: Mikuna); Chambira, Micura (Peru); Mapurite (Venezuela) (BRAGA, 1992; COUSSIO, 1995; KUBEC & MUSAH, 2001; KUBEC et al., 2003).

1.3.2. Uso Popular de *Petiveria alliacea* L.

Preparações desta planta têm sido extensivamente utilizadas na medicina tradicional da América do Sul e Central (**Quadro 3**) para o tratamento de muitas doenças. Segundo a literatura, *Petiveria alliacea* L. pode exibir efeitos antiinflamatórios, antimicrobianos, anticancerígenos e estimulantes, além de outros (KUBEC & MUSAH, 2001).

As principais atividades farmacológicas do tipi (identificadas em pesquisas preliminares) se encontram no ramo da infectologia, reumatologia e oncologia. As raízes em decocção ou pó e a infusão das folhas são utilizadas como antiespasmódicas, antireumáticas (uso tópico), antiinflamatórias (ADESOGAN, 1974), antinociceptivas (DELLE MONACHE et al., 1992), hipoglicemiantes e abortivas (VON SZCZEPANSKI et al., 1972; DE SOUSA et al., 1990). São reputadas como sudoríferas, antivenéreas, diuréticas, sedativas, anti-helmínticas, emenagogas, estimulantes, anestésicas e depurativas (VON SZCZEPANSKI et al., 1972; DE SOUSA et al., 1990; BENEVIDES et al., 2001). Devem ser usadas cautelosamente, em doses intervaladas, sob a pena de produzirem envenenamento que pode levar à imbecilidade, à afasia e até à morte. Há descritos sobre o quadro de caquexia muscular distrófica, caracterizado por debilidade dos membros posteriores, perda de peso, dilatação cardíaca e lesões renais (BRAGA, 1992).

QUADRO 3- Principais atividades farmacológicas da *Petiveria alliacea* em diversos países

Argentina	Diarréia, Diurética, Emenagoga, Antipirética, Infecções do Trato Respiratório, Reumatismo, Infecções Urinárias
Brasil	Abortiva, Analgésica, Anti-helmíntica, Antireumática, Asma, Antiinflamatória, Antiespasmódica, Artrite, Emenagoga, Câncer, Diabetes, Diaforética, Diurética, Febre, Inseticida, Osteoartrite, Repelente, Sedativa, Dentes, Doença Venérea, Vermífuga
Cuba	Abortiva, Antiinflamatória, Câncer, Diabetes
Guatemala	Diarréia, Emenagoga, Antifúngica, Antiespasmódica, Doença da pele
Haiti	Antiséptica, Depurativa, Diurética, Expectorante, Febre, Inseticida, Sedativa, Espasmos, Sudorífica, Tumor, Vermífuga
México	Abortiva, Fervuras, Catarro, Parto, Frio, Depurativa, Diurética, Emenagoga, Expectorante, Febre, Histeria, Nervo, Paralisia, Pústula, Repelente (Insetos), Reumatismo, Espasmos, Sudorífica, Dente, Tumor, Venereal, Vermífuga
Paraguai	Abortiva, Emenagoga, Inseticida
Porto Rico	Abortiva, Cólera, Parto, Emenagoga, Febre
Peru	Alucinógena
Trinidad	Abortiva, Cistite, Depurativa, Dismenorréia, Venereal
Venezuela	Abortiva, Cárie, Depurativa, Espasmos, Sudorífica, Vermífuga
Índias Ocidentais	Abortiva, Diaforética, Diurética, Emenagoga

Fonte: TAYLOR, 2004

De acordo com relatos estudados por Guerra (1988) esta planta possui propriedades abortivas, anticonvulsivantes e analgésicas e em uma investigação experimental realizada no Brasil sobre plantas da Amazônia com potencial inibidor da fertilidade, encontrou-se que *Petiveria alliacea* apresentou efeito inibidor do processo de formação embrionário, podendo atuar como abortiva em ratas.

Tipi foi utilizado em cerimônias religiosas pelos escravos, que a denominavam “remédio de amansar senhor”, em referência a sua toxicidade e propriedade sedativa (BRAGA, 1992). Os usos medicinais, segundo Peckolt & Gustavo (1900), mais comuns

naquela época, eram na paralisia e como sudorífera. Em altas doses é abortiva e segundo alguns relatos populares, provocava loucura quando usada continuamente. Seu envenenamento é lento e no período agudo determina superexcitação, insônia e quase alucinação. Entretanto, por um período mais crônico, sintomas opostos, tais como, indiferença, chegando à imbecilidade, fraqueza cerebral, pequenas convulsões, ausência da fala (mudez) por paralisia da laringe e morte ao fim de um ano, dependendo da dose.

Os povos primitivos usavam infusões, decocção e banhos das folhas de *Petiveria alliacea* para controlar a febre e preparavam extratos da planta juntamente com a *Solanum scabridum* para aplicar nos ouvidos, em caso de dor. Em pneumonias e bronquites maceravam uma porção de folhas e misturavam com umas gotas de limão e de querosene, e davam para o enfermo tomar (GLENBOSKI, 1983). Na Amazônia Equatoriana cultiva-se esta planta ao redor das casas e prepara-se uma decocção das folhas e dos ramos para o controle de resfriados em crianças (LESCURE, 1987).

Gripe, asma, câncer, cistite, reumatismo, impotência, prevenção das cáries dentais e convulsões são algumas das principais indicações abordadas por Branch & Da Silva (1983), e ainda nas comunidades do Pará, segundo o mesmo pesquisador, misturavam-se as folhas de macura-caá (*Petiveria alliacea*) com álcool para dar uma suave massagem no corpo das crianças que apresentavam convulsão. Para as dores de cabeça recomendava-se colocar as folhas na testa e também banhos na cabeça com decocção fria das folhas.

Utilizavam também a decocção da planta e sua maceração em água e álcool, para bochechos, auxiliando, pois, na prevenção da cárie dental e na queda dos dentes; além do mais, era útil para fortalecer a gengiva. Na Colômbia aconselha-se a decocção para acalmar as dores do parto (BARRIGA, 1992). Em Manaus, a infusão, a decocção e o sumo são utilizados para gripe, asma e impotência (FERREIRA, 1992).

A planta encontra-se nos mercados populares e seu uso é muito diversificado popularmente (**Quadro 4**). Em algumas cidades amazônicas está a disposição algumas formas galênicas. No mercado de plantas medicinais em Belém, vende-se *Petiveria alliacea*, recomendando-se o emprego de ramos pequenos em dores dentárias, as folhas em banhos rituais e como amuletos (BERG, 1984).

QUADRO 4- Uso popular da *Petiveria alliacea* em vários países.

Antiinflamatório Bucal e Analgésico	Chá da raiz e das folhas (10 g em 1 litro), quatro vezes ao dia.
Câncer	Decocto das folhas, 40 g em 1 litro de água, três vezes ao dia. O sumo da planta: 25 a 30 folhas frescas (verdes), filtrar com 1 litro de água fria, pura; depois o filtrado deve ser ingerido três vezes durante o dia (manhã, tarde e noite).
Cistite	Decocção das folhas ou raízes, 30 g/L.
Dores de Cabeça	Compressa de folhas maceradas
Dores Reumáticas, Nevralgia, Polinerurite (Beri-beri), Paralisias.	Tintura para fricção (350 g da raiz c/ álcool 40 %).
Estimulante, Diaforético, Diurético	Decocto das folhas ou raízes, 30 g em 1 litro de água, para ser tomado com colheres de sopa durante o dia.
Estimulante, Rubefaciente	Tintura (1:5) em fricção.
Paralisia	Aplicada em banhos (500 g de raiz para um banho).

Fonte: PECKOLT & GUSTAVO, 1900; BARRIGA, 1992; ALBORNOZ, 1993

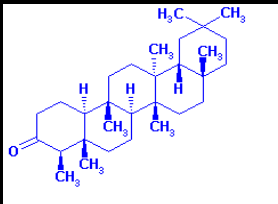
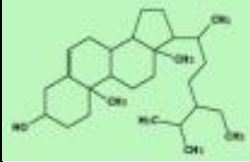

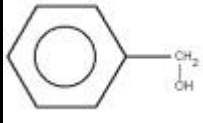
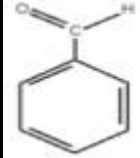
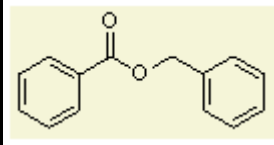
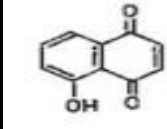
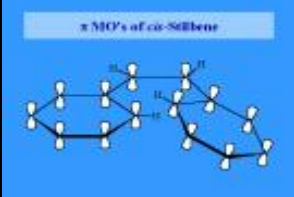
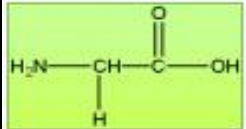
1.3.3. Fitoquímica e Farmacologia

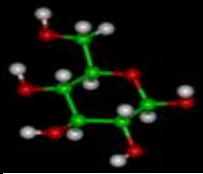

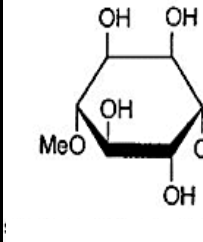
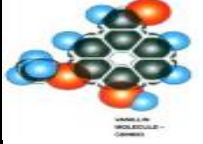
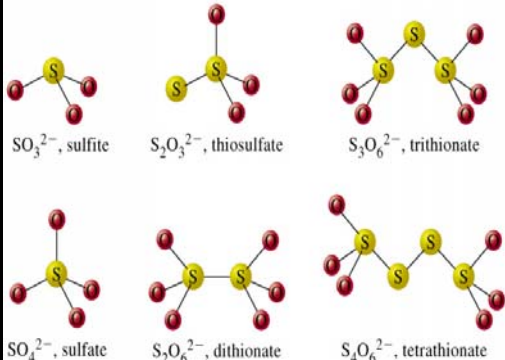
Petiveria alliacea L. contém uma diversidade de compostos biologicamente ativos presentes no óleo essencial (Petiverina), glicosídeos saponínicos, isoarborinol-triterpeno, isoarborinol-acetato, isoarborinol-cinamato, esteróides, alcalóides, flavonóides e taninos (ARCHER, 1973; ROSNER et al., 2001; CIFUENTES et al., 2001).

De acordo com a literatura, a análise química da raiz do tipi tem revelado cumarinas, sulfetos (Trissulfeto de hidróxi-etil-benzila, dissulfeto de dibenzila e trissulfeto de dibenzila), estilbenos (*cis*- e *trans*-estilbenos), benzaldeído, ácido benzóico, álcool benzílico, benzoato de benzila, nitrato de potássio, β -sitosterol, ácidos urônicos, álcool ducosílico, lupenona, isoarborinol, acetato de isoarborinol, cinamato de isoarborinol, polifenóis, tritrolaniacina, pinitol, ácido linocérico, ácido resinoso, α -friedelinol, glicose e glicina (**Quadro 5**) (ROCHA et al., 1969; VON SZCZEPANSKI et al., 1972; ADESOGAN, 1974; DE SOUSA et al., 1990; SCHULTES & RAFFAUF, 1990; ALBORNOZ, 1993; SOUZA & SOUZA, 1993; DELLE MONACHE et al., 1996; AYEDOUN et al., 1998; BENEVIDES et al., 2001; KUBEC & MUSAH, 2001; KUBEC & MUSAH, 2002).

O histórico químico da planta analisado por Peckolt & Gustavo (1900), fala de alguns constituintes, tais como, petiverina, isto é, uma substância amorfa, amarelada, pulverulenta, inodora, de sabor fortemente amargo, picante, solúvel no éter, no álcool, na água acidulada e pouco solúvel na água fervente. Seu soluto precipita pelos cloretos de platina de ouro e pelo ácido tânico. Pode ser obtida, tratando-se o extrato alcoólico da raiz com água fervente, filtrando-se e juntando-se ao filtrado acetato neutro de chumbo até não produzir mais precipitado e depois acetato básico, filtrando-se, eliminando-se o excesso de chumbo do filtrado pelo hidrogênio sulfuretado, filtrando-se novamente e evaporando-se até a consistência xaroposa. Trata-se então o líquido xaroposo com álcool absoluto, separa-se este, destila-se e vascojeja-se o resíduo com éter; evapora-se o soluto etéreo espontaneamente e purifica-se o resíduo dissolvendo-o repetidas vezes no éter. O ácido resinoso tem consistência da terebentina, cor pardacenta, sabor picante e aroma fortemente canforáceo e um tanto aliáceo da raiz fresca.

QUADRO 5- Estrutura química de alguns constituintes da raiz da *Petiveria alliacea*.

<p>α-friedelinol</p>	
<p>β-sitosterol</p>	
<p>Ácido benzóico</p>	
<p>Ácido linocérico</p>	<p>$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$</p>
<p>Álcool benzílico</p>	
<p>Benzaldeído</p>	
<p>Benzoato de benzila</p>	
<p>Cumarinas</p>	
<p>Estilbenos (<i>cis</i>- e <i>trans</i>-estilbenos)</p>	
<p>Glicina</p>	

Glicose	
Nitrato de potássio	<p data-bbox="820 427 1023 472">Argento Nitrato $AgNO_3 = 235,09$</p> 
Pinitol	
Polifenóis	
Sulfetos (Trissulfeto de hidroxi-etil-benzila, dissulfeto de dibenzila e trissulfeto de dibenzila)	 <p data-bbox="820 1167 1326 1413"> SO_3^{2-}, sulfite $S_2O_3^{2-}$, thiosulfate $S_3O_6^{2-}$, trithionate SO_4^{2-}, sulfate $S_2O_6^{2-}$, dithionate $S_4O_6^{2-}$, tetrathionate </p>

Fonte: <http://www.images.google.com.br>

Na pesquisa clínica, Peckolt & Gustavo (1900), demonstraram uma atividade antileucêmica *in vitro* e propriedades antitumorais em vários estudos. Os investigadores relataram que o trissulfeto de dibenzila era um dos dois compostos ativos do tipi com ações anticancerígenas. O tipi contém também estilbeno, benzaldeído e a cumarina dos fitoquímicos, e para todos os três foram documentados propriedades antitumorais e/ou anticancerígenas (TAYLOR, 2004).

Os principais compostos imunomodulatórios e antibacterianos presentes na *Petiveria alliacea* são lipofílicos (apolares), e o trissulfeto de dibenzila foi considerado um destes compostos, apresentando interessantes atividades biológicas, afetando a imunomodulação, eventos celulares microtúbulo-dependentes, fosforilação da MAP-quinase e tirosina quinase (RÖSNER et al., 2001). Nos estudos com o tipi, Benevides et al. (2001), conseguiram isolar o dissulfeto de *n*-propila, sulfeto de hidróxi-metil-benzila e diversos outros polisulfetos antifúngicos da raiz de *Petiveria alliacea* L..

Jovicevic et al. (1993) seguiram adiante com outro estudo, mostrando que o extrato aquoso do tipi apresentou um efeito citotóxico, indicando que era tóxico às células do câncer da leucemia e do linfoma, mas inibia somente o crescimento de células do câncer de mama. Mais recentemente, Ruffa et al. (2002) documentaram o efeito tóxico *in vitro* de uma linhagem de células do câncer de fígado. Outros estudos *in vitro* relataram que o tipi retardou o crescimento de células do câncer de cérebro (RÖSNER et al., 2001).

Além de suas propriedades anticancerígenas, foi encontrado também *in vivo* e *in vitro* ação imunoestimulante. No estudo de Rossi et al. (1990; 1993) com ratos, o extrato aquoso estimulou a produção imune das células (linfócitos e Interleucinas II). No mesmo ano, pesquisas desenvolvidas com ratos demonstraram que o extrato aumentou a atividade das células NK (Natural Killer) em 100 % e estimulou a produção de células imunes (Interferon, Interleucinas II, e Interleucinas 4) (MARINI et al., 1993; QUEIROZ et al., 2000).

Sievers et al. (1949) documentaram a atividade inseticida do tipi, e um efeito estimulante uterino fraco em ratos estudado por outros pesquisadores (FENG et al., 1964).

Um grupo alemão de pesquisa documentou propriedades antimicrobianas do tipi *in vitro* contra numerosos patógenos incluindo várias bactérias gram-negativas e positivas, o *Mycobacterium* da tuberculose e vários fungos (VON SZCZEPANSKI et al., 1972), enquanto que, pesquisas realizadas por um grupo cubano, analisaram as propriedades antimicrobianas do tipi *in vitro* aos numerosos patógenos, incluindo *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e *Shigella* e, interessante é que seus extratos aquosos brutos apresentaram melhor ação que alguns dos extratos alcoólicos (MISAS, 1979; CÁCERES et al., 1991). Os pesquisadores da Guatemala e Áustria publicaram dois estudos em 1998, confirmando sua

atividade *in vitro* e *in vivo* contra numerosas bactérias, fungos e protozoários (CÁCERES et al., 1998; BERGER et al., 1998). Em 1996, pesquisadores descobriram que uma infusão de raízes do tipi apresentava uma eficiente ação nematicida (PONTE et al., 1996; SILVEIRA-FILHO et al., 1996). Em 2002, estudos com extratos do tipi mostraram inibição da replicação do vírus da diarreia dos bovinos; este é um modelo do teste para o vírus da hepatite C (TAYLOR, 2004).

As sementes de tipi estimularam *in vivo* (em ratos) e *in vitro* as contrações uterinas (OLUWOLE et al., 1998), podendo explicar sua história na medicina herbácea, nos trópicos, como abortiva e emenagoga.

Lores et al. (1990) demonstraram um efeito hipoglicemiante do tipi, em que os níveis de açúcar no sangue diminuíram mais de 60 %, uma hora após a administração em camundongos. Isto reflete na prática da medicina em Cuba onde o tipi é usado para o diabetes por muitos anos.

Outra área de estudo do tipi está baseada no seu uso tradicional como analgésica e antiinflamatória. O extrato hidroalcoólico da raiz de *Petiveria alliacea* demonstrou um efeito antiinflamatório marcante nos testes de edema da pata induzidos por carragenina ou nistatina (TAYLOR, 2004). Um experimento duplo-cego com humanos foi conduzido em pessoas com osteoartrite e demonstrou que o chá da folha de tipi comparado com o placebo produziu somente uma leve melhora (FERRAZ et al., 1991a, b). Entretanto, Mourelle et al. (1996a, b) avaliaram a ação analgésica de *Petiveria alliacea* em ratos, e não demonstraram diferença significativa entre os controles e os grupos tratados, propondo o pesquisador que a ação analgésica depende de vários fatores como a dose, forma de preparação do extrato, estado vegetativo da planta, via de administração, dentre outros.

O uso tradicional do tipi como um remédio para artrite e reumatismo foi validado pela pesquisa clínica que confirma suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias. Um grupo de pesquisa na Suécia relatou que o tipi possui ações inibidoras da ciclooxigenase-1 (COX-1). Os inibidores da COX-1 pertencem a uma classe de drogas, utilizadas para a artrite, muito vendida hoje no mercado farmacêutico (TAYLOR, 2004). Pesquisadores brasileiros documentaram efeitos antiinflamatórios e antinociceptivos significativos nos ratos usando

vários modelos e estas ações foram validadas mesmo quando um extrato etanólico foi aplicado em uso tópico nos ratos, outra vez corroborando o uso tradicional (DE LIMA et al., 1991; LOPES-MARTINS et al., 2002).

Em um estudo sobre a toxicidade da planta, foi avaliada a gastrotoxicidade com o extrato hidroalcoólico da raiz, e foi demonstrado uma baixa toxicidade e nenhum efeito ulcerogênico na membrana da mucosa gástrica (SERTIE et al., 1995b; GERMANO et al., 1995). O valor da dose letal (DL₅₀), era mais alto que a dose efetiva (DE₅₀) (GERMANO et al., 1993; SERTIE et al., 1995a). Segundo Hoyos et al. (1992), linfócitos humanos foram expostos *in vitro* ao tratamento com extrato alcoólico do tipi, e *in vivo* com camundongos. Uma demora na proliferação celular foi observada nas dosagens mais altas, mas não uma inibição na mitose. Estes pesquisadores confirmaram que o tipi pode apresentar potentes agentes mutagênicos e carcinogênicos.

De acordo com os aspectos abordados, objetivamos avaliar alguns efeitos farmacológicos da raiz (parte da planta já utilizada por alguns povos da América Central e América do Sul) da *Petiveria alliacea* L. e confirmar, por conseguinte, seus efeitos na medicina popular folclórica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Tendo em vista o amplo uso de *Petiveria alliacea* L. na medicina popular, o objetivo principal do estudo foi avaliar os efeitos antinociceptivos e suas ações no sistema nervoso central, através da análise das alterações comportamentais, das frações acetato (FA), hexânica (FH), hidroalcoólica (FHA) e hidroalcoólica precipitada (FHAppt) obtidas da raiz de *Petiveria alliacea* L. (tipi) em diferentes modelos experimentais, já padronizados, em camundongos. Desta forma, acreditamos contribuir para o conhecimento farmacológico das propriedades terapêuticas desta espécie, visando melhor caracterizar suas atividades.

2.2. Objetivos Específicos

Analisar qualitativamente os fitoconstituintes presentes nas frações, acima, isoladas da raiz do tipi;

Avaliar os efeitos farmacológicos gerais e toxicidade aguda do extrato hidroalcoólico da planta através do Teste Hipocrático;

Estudar uma possível atividade analgésica através dos modelos experimentais de nocicepção, tais como:

- ↪ Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético;
- ↪ Teste da formalina;
- ↪ Teste da placa-quente.

Estudar as alterações comportamentais à nível de sistema nervoso central através dos seguintes modelos experimentais:

- ↪ Teste do campo-aberto;
- ↪ Teste do *rota rod*;
- ↪ Teste do labirinto em cruz elevado;
- ↪ Teste do tempo de sono induzido por pentobarbital;
- ↪ Teste do nado forçado;
- ↪ Teste das convulsões induzidas por pentilenotetrazol.

METODOLOGIA

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Planta

As raízes do tipi foram coletadas, pelo estudante de Pós-Graduação em Química Orgânica José Noberto S. Bezerra, sob orientação do Prof. Dr. Manoel Andrade Neto, em Pentecoste e Maracanaú, Ceará (**Figura 3**), e levadas para o Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal do Ceará. A planta foi identificada no Depto de Botânica da UFC. A exsicata foi depositada no Herbarium Prisco Bezerra com numeração 30.111.



Figura 3: Mapa do Ceará

3.2. Preparação das frações

As raízes de *Petiveria alliacea* foram secas à sombra, trituradas, ou seja, reduzidas a pó e em seguida extraídas exaustivamente em temperatura ambiente com solução hidroalcoólica (etanol/água, 50 % v/v). A solução resultante foi filtrada e particionada com hexano, quatro vezes consecutivas, utilizando-se um volume de solvente correspondente a 25 % do volume da solução total. O procedimento foi repetido em relação ao solvente acetato de etila. As soluções de hexano e acetato de etila foram evaporadas sob vácuo usando um evaporador rotatório e as frações (FH e FA) foram obtidas. Da solução hidroalcoólica resultante, submetida à evaporação em banho-maria (70 °C), um precipitado (FHAppt) foi obtido e o restante do material extraído (FHA). As frações isoladas de *Petiveria alliacea* foram dissolvidas completamente em água destilada (FHA e FHAppt) e foram emulsificadas em água com Tween 80 a 3 % (FA e FH) (**Figura 4**). As frações de *Petiveria alliacea* (FA, FH, FHA e FHAppt) obtidas, foram utilizadas neste estudo.

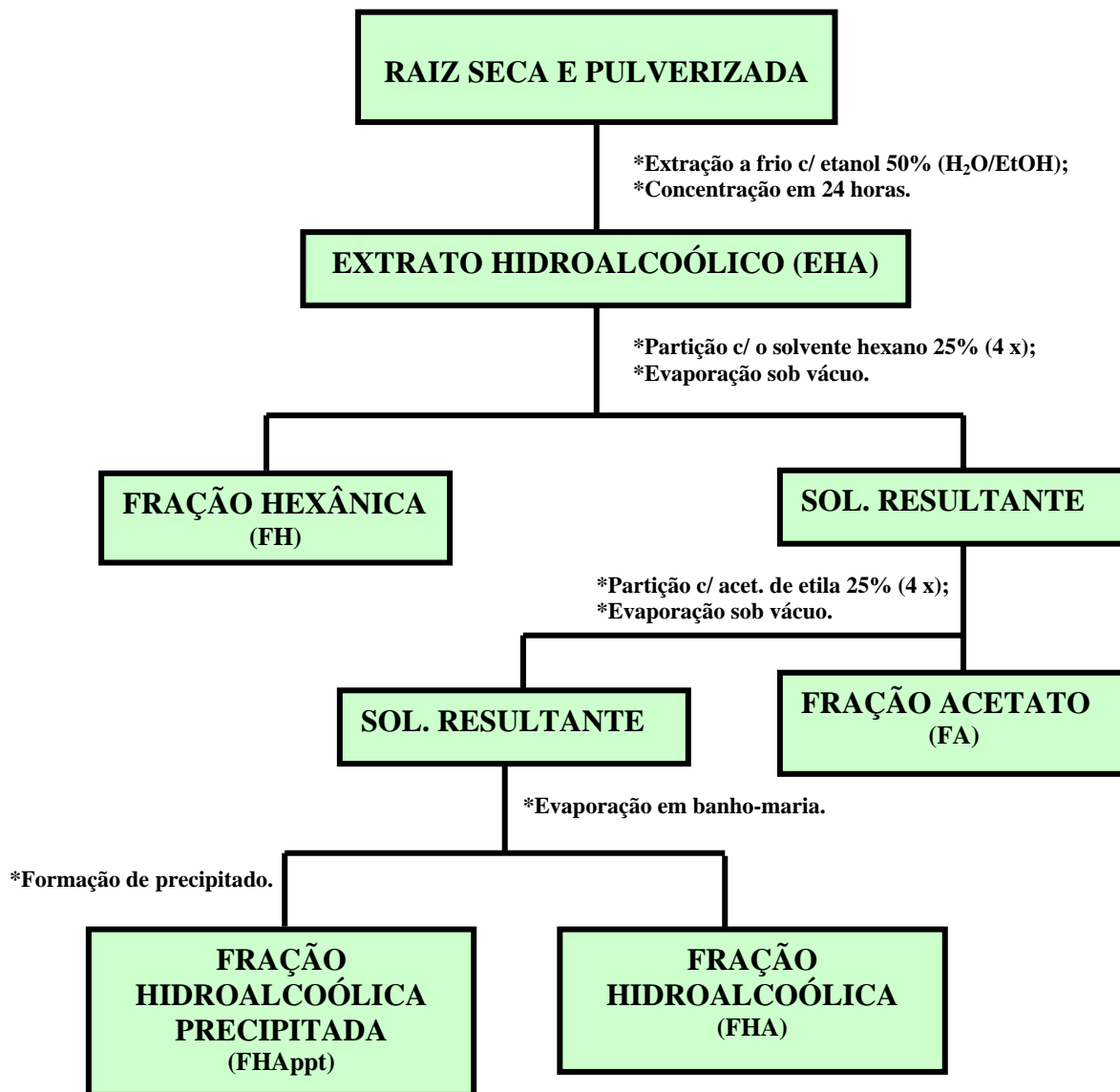


Figura 4- Extração e fracionamento à partir da raiz de *Petiveria alliacea* L.

3.3. Animais

Camundongos Swiss fêmeas (25-30 g), 8-10 por grupo, foram utilizados nos modelos experimentais. Os animais foram provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), mantidos em caixa de propileno e acondicionados em temperatura ambiente (28 ± 2 °C), umidade entre 60 ± 5 % e ciclo claro/escuro de 12 h. cada, com livre acesso a água *ad libitum* e ração tipo Purina.

3.4. Drogas e reagentes

Drogas/reagentes	Origem
Acetato de etila	Synth, Brasil
Ácido acético glacial P.A.	Synth, Brasil
Água destilada	Destilação própria
Alcool etílico P.A.	Quimex, Brasil
Diazepam	União Química, Brasil
Flumazenil	Flumazil [®] , Cristália, Brasil
Formaldeído P.A.	Vetec, Brasil
Hexano	Vetec, Brasil
Imipramina	Geigy, Brasil
Indometacina	Sigma, EUA
Morfina	Dimorf [®] , Cristália, Brasil
Naloxona	Sigma, EUA
Pentilenotetrazol	Sigma, EUA
Pentobarbital	Abbot, Brasil
Tween 80	Sigma, EUA

3.5. Equipamentos

Equipamentos	Origem
Balança analítica	Modelo H5, Mettler, Suíça
Balança para animais	Filizola, Brasil
Banho-maria	Modelo 102/1, FANEN, Brasil
Campo aberto	Fabricado no próprio laboratório
Cronômetro	Incoterm, Brasil
Deionizador	USF, Elga, USA
Equipamento do <i>rota rod</i>	Fabricado no próprio laboratório
Evaporador rotatório	Buchi, R-114, Suíça
Fitas de pH	Merck, Alemanha
Homogeneizador automático	Policromo, Suíça
Labirinto em cruz elevado	Fabricado no Departamento
Pipetas automáticas	H.E., Dinamarca
Placa quente	Ugo Basile, Itália
Recipiente do nado forçado	Fabricado no próprio laboratório
Termômetro	Toppa, Brasil/ Sport Timer, Brasil
Vidrarias	Pirex, EUA

3.6. Avaliação da abordagem fitoquímica das frações acetato (FA), hexânica (FH), hidroalcoólica (FHA) e hidroalcoólica precipitada (FHAppt) das raízes de *Petiveria alliacea* L.

As frações isoladas de *Petiveria alliacea* obtidas a partir da raiz desta planta, foram analisadas no Laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da UFC, sob orientação do Prof. Dr. Manoel Andrade Neto e do estudante de Pós-Graduação em Química Orgânica José Noberto S. Bezerra. A abordagem fitoquímica foi determinada através de reações de identificação (RI)/grupo químico ou por cromatografia em camada fina (CCF) de acordo com o roteiro sequencial de prospecção de constituintes químicos de extratos de plantas descrito pelo Prof. Dr. F. J. Abreu Matos (1997).

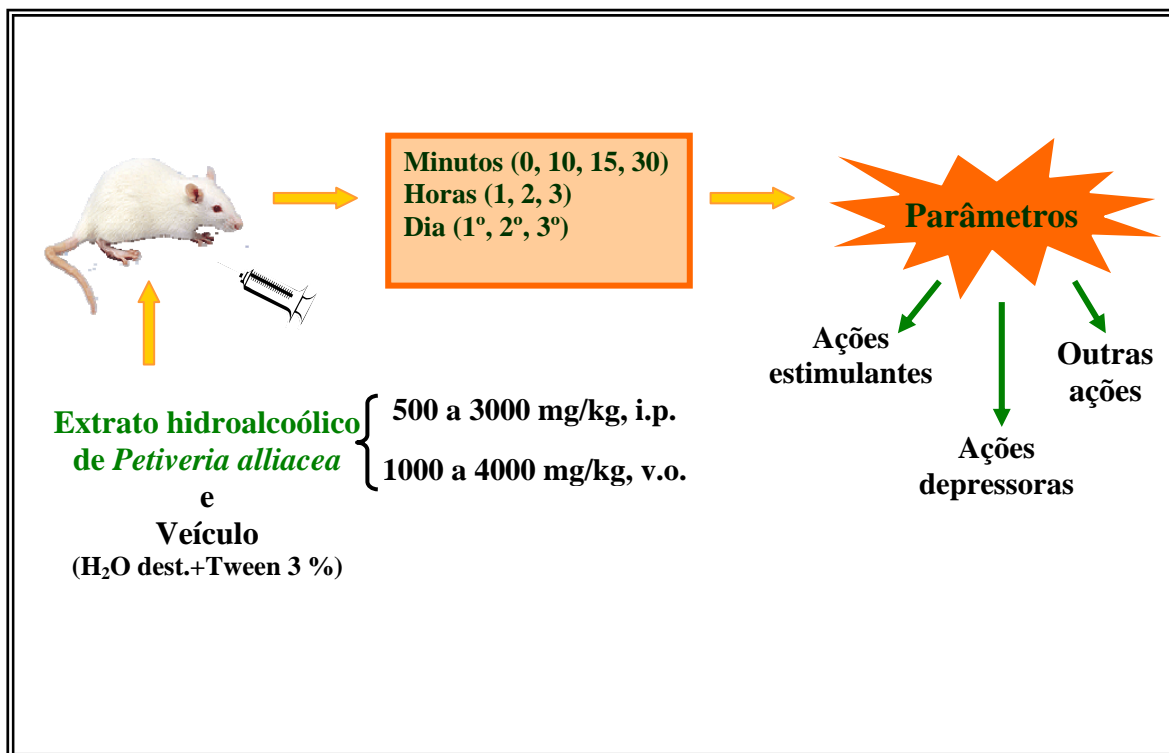
Nas técnicas de prospecção foram utilizados testes para alcalóides, antraquinonas, cumarinas, esteróides, fenóis, flavonóides, saponinas, taninos e triterpenóides em extratos hidrofílicos, ou seja, mais polares (FHA e FHAppt) e em extratos lipofílicos, ou seja, para a prospecção de compostos menos polares (FA e FH).

3.7. Avaliação dos efeitos farmacológicos gerais e determinação da toxicidade aguda (Teste Hipocrático)

Na avaliação dos efeitos comportamentais e determinação da toxicidade aguda (MALONE, 1977) do extrato hidroalcoólico concentrado da raiz de *Petiveria alliacea* L. foram utilizados camundongos Swiss (25-30 g), fêmeas, separados em grupos de 6 animais cada. O extrato hidroalcoólico foi administrado em doses crescentes (500, 1000, 1500, 2000, 2500 e 3000 mg/kg, i.p.; 1000, 2000, 3000 e 4000 mg/kg, v.o.), no volume de 10 mL/kg. O grupo controle foi tratado com o veículo (solução aquosa com Tween 80 a 3 %) e recebeu o mesmo volume do grupo tratado com o extrato. Os animais foram observados 0 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min, 2 h, 3 h, 24 h (1º dia), 48 h (2º dia) e 72 h (3º dia) após a administração do extrato hidroalcoólico, e o tempo de observação, para cada grupo, foi em torno de 30 s a 1 min.

Os parâmetros observados, relacionados às ações estimulantes, foram: coçar o focinho, convulsão clônica e tônica, exoftalmia, aumento da frequência respiratória, lambidas nas patas, morder cauda, aumento da motilidade, movimentos estereotipados, piloereção, tremores finos e grosseiros; os parâmetros observados, relacionados às ações depressoras, foram: alienação do meio, analgesia (apertando a cauda do animal), anestesia (puxando o pêlo e suspendendo o animal), ataxia, diminuição da apreensão da pata, catatonía, dispnéia, exoftalmia, diminuição da frequência respiratória, diminuição da motilidade, diminuição do reflexo corneano, tônus dorsal, ptose palpebral, sedação e outros parâmetros observados foram: agressividade, contorção, coloração da urina, diâmetro da pupila, diarreia, ereção da cauda, fasciculações, grunhidos, aumento ou diminuição da micção, midríase, orelha (cianótica, hiperemiada ou pálida), passividade, reação de fuga, sialorréia (salivação excessiva), tremor da cauda, lacrimejamento, sudorese, coma e morte.

QUADRO 6- Esquema do Teste Hipocrático (MALONE, 1977)

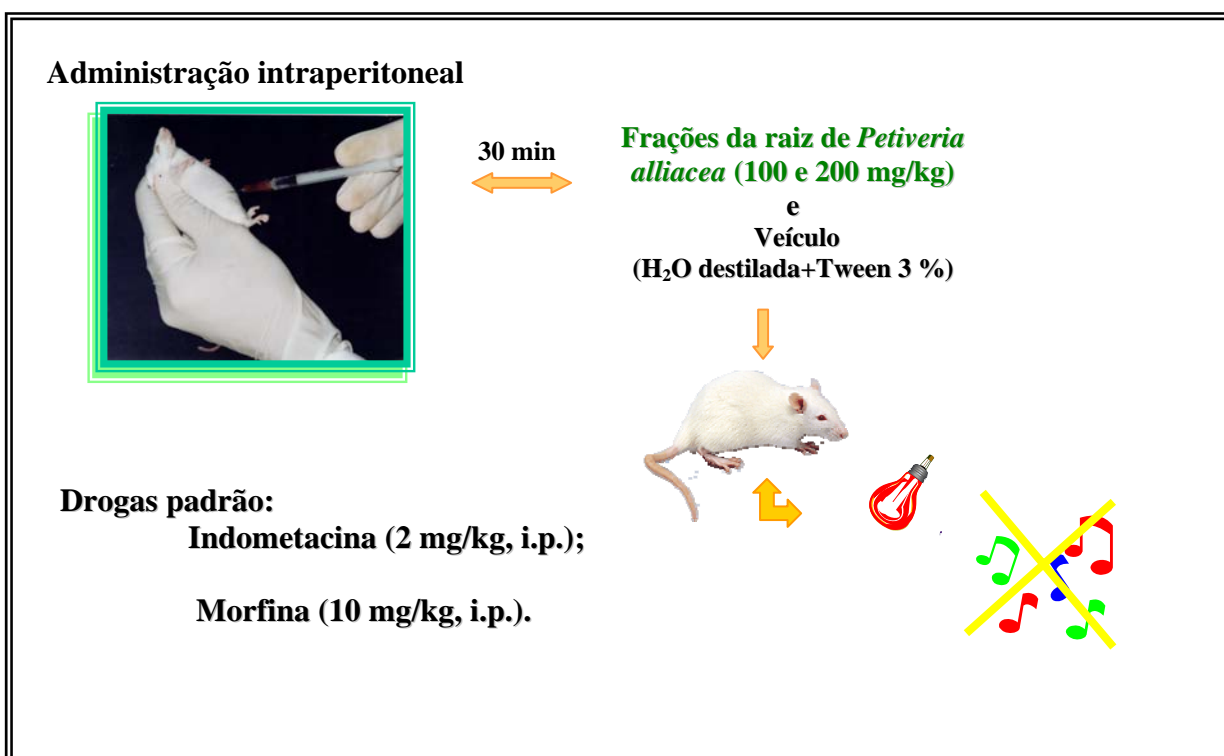


3.8. Avaliação da atividade analgésica

3.8.1. Protocolo experimental

Os animais foram tratados com as frações (FA, FH, FHA e FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* nas doses de 100 e 200 mg/kg, 30 min. (i.p.) antes dos experimentos. O grupo controle recebeu veículo (solução aquosa com Tween 80 a 3 %) no mesmo volume dos grupos tratados com as frações (10 ml/kg). Indometacina (2 mg/kg, i.p.) foi utilizada como droga padrão no teste das contorções abdominais, e a morfina (10 mg/kg, i.p.) nos testes da formalina e placa quente. Os camundongos foram observados em um ambiente fechado, livre de barulho, com fraca iluminação e temperatura constante (24 ± 1 °C).

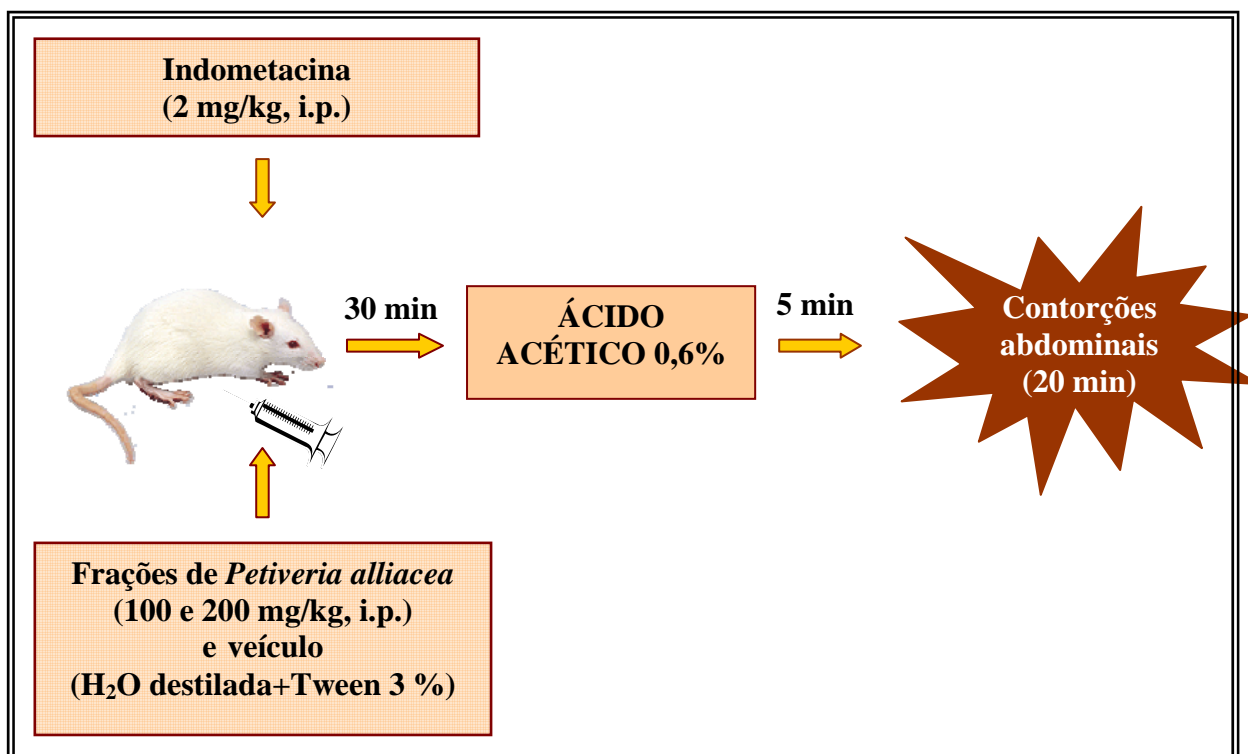
QUADRO 7- Esquema do protocolo experimental da atividade analgésica.



3.8.2. Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %

Os animais foram pré-tratados com o veículo (controle), as frações (drogas teste) e indometacina (controle positivo) e 30 minutos após foi injetado ácido acético 0,6 % (10 ml/kg, i.p.). O número de contorções (contração da musculatura abdominal, juntamente com a extensão das patas posteriores) foi registrado após 5 min., durante 20 min. de acordo com o método de Koster et al. (1959). A atividade antinociceptiva foi avaliada como percentagem de inibição das contorções abdominais.

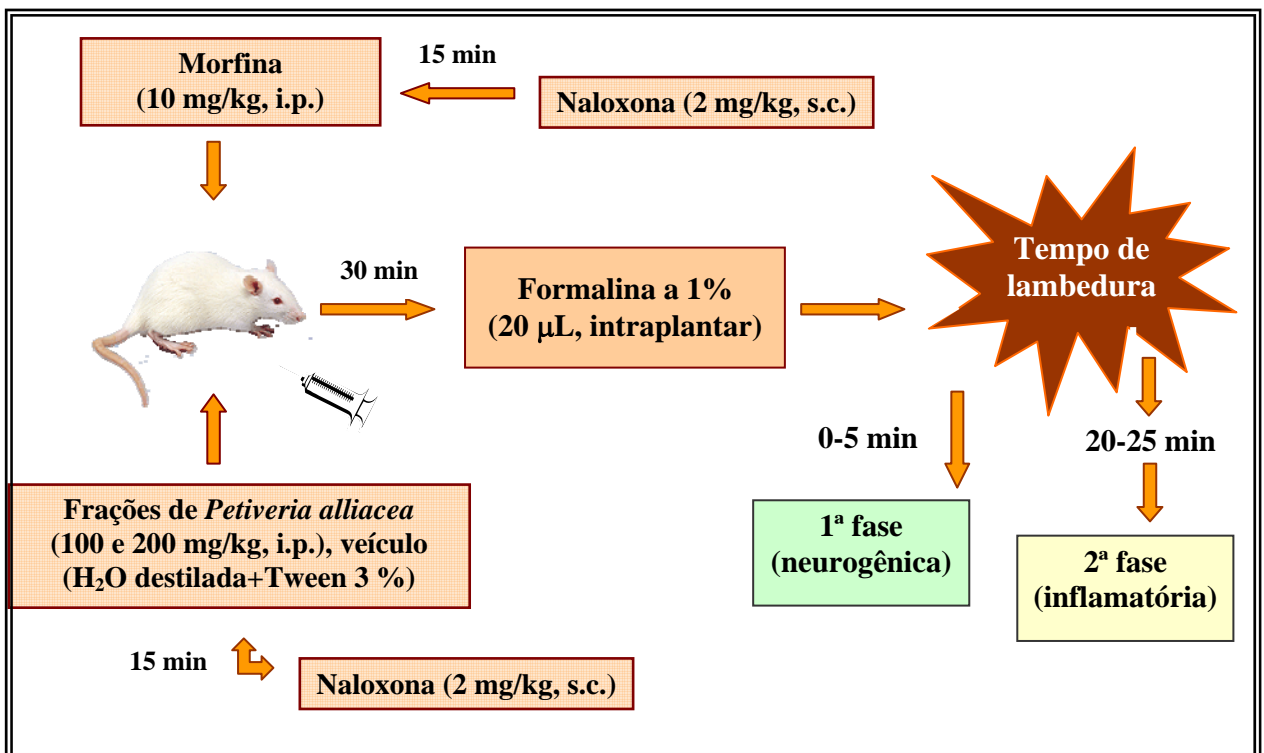
QUADRO 8- Esquema do teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6 %



3.8.3. Teste da formalina

O método de Hunskaar & Hole (1987) foi utilizado para avaliar a reação da dor (tempo de lambedura da pata traseira) durante a primeira fase, neurogênica (0-5 min), e a segunda fase, inflamatória (20-25 min.) nos camundongos. Formalina a 1% (20 μ L) foi administrada nos camundongos, via intraplantar, na pata posterior direita. As frações isoladas da raiz do tipi foram administradas 30 minutos (i.p.) antes da injeção de formalina. Os camundongos foram pré-tratados com o antagonista opióide, naloxona (2 mg/kg, s.c.), 15 minutos antes de receberem FA, FH, FHA e FHAppt (200 mg/kg, i.p.), morfina ou o controle, com a finalidade de avaliar o envolvimento de receptores opióides (FASMER et al., 1986; TJOLSEN et al., 1992). A atividade analgésica foi descrita como percentagem de inibição da lambedura da pata na 1ª e 2ª fases.

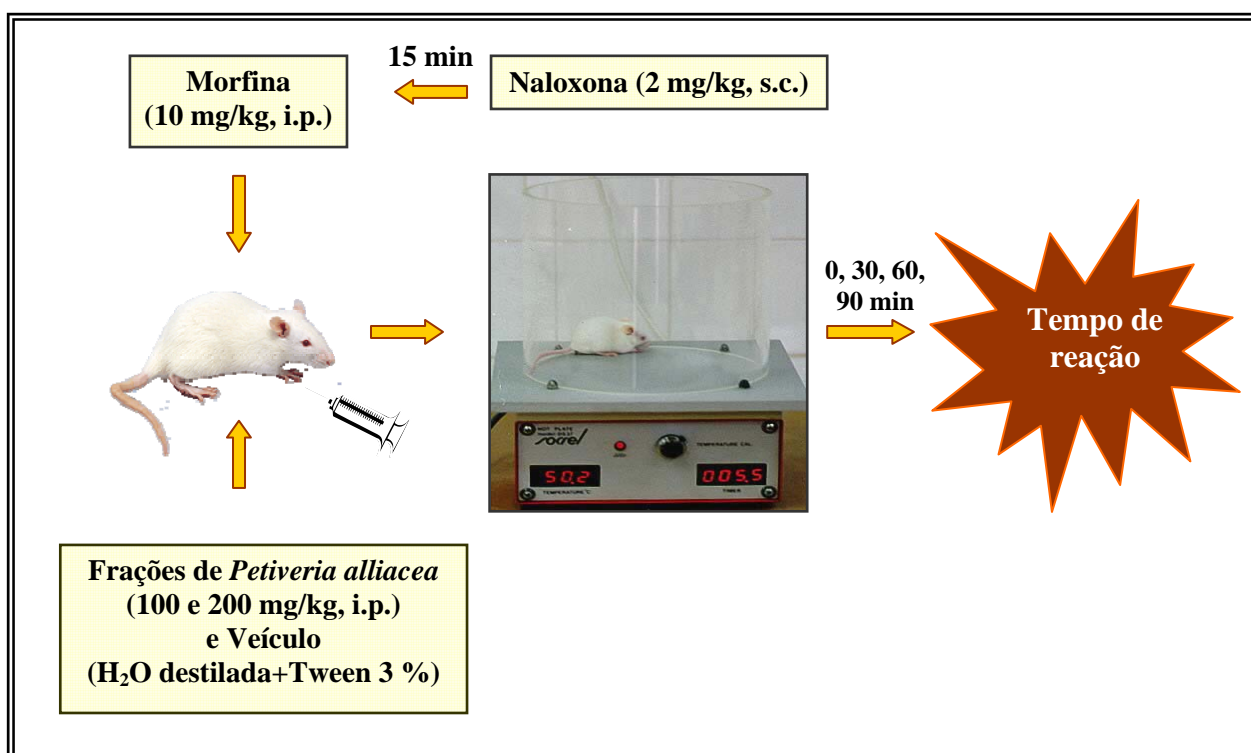
QUADRO 9- Esquema do teste da formalina.



3.8.4. Teste da placa quente

O teste da placa quente foi usado para medir a latência de resposta ao estímulo térmico (WOOLFE & MCDONALD, 1944). Os animais foram submetidos a uma pré-seleção na placa quente (Ugo Basile), ou seja, uma placa aquecida a uma temperatura constante de 55 ± 1 °C. Os animais que demonstraram um tempo de reação ao estímulo térmico (saltar e/ou lamber uma das patas traseiras) superior a 20 segundos foram descartados. O tempo de reação dos animais selecionados foi registrado antes, 30, 60 ou 90 minutos após a administração das frações da raiz de *Petiveria alliacea* ou da morfina. O tempo de retirada (cut-off) de 40 segundos foi considerado como o tempo máximo para prevenir danos nas patas do animal. A naloxona (2 mg/kg, s.c.), um antagonista opióide, foi administrada 15 minutos antes da morfina (10 mg/kg, i.p.), para reverter seu efeito.

QUADRO 10- Esquema do teste da placa quente.

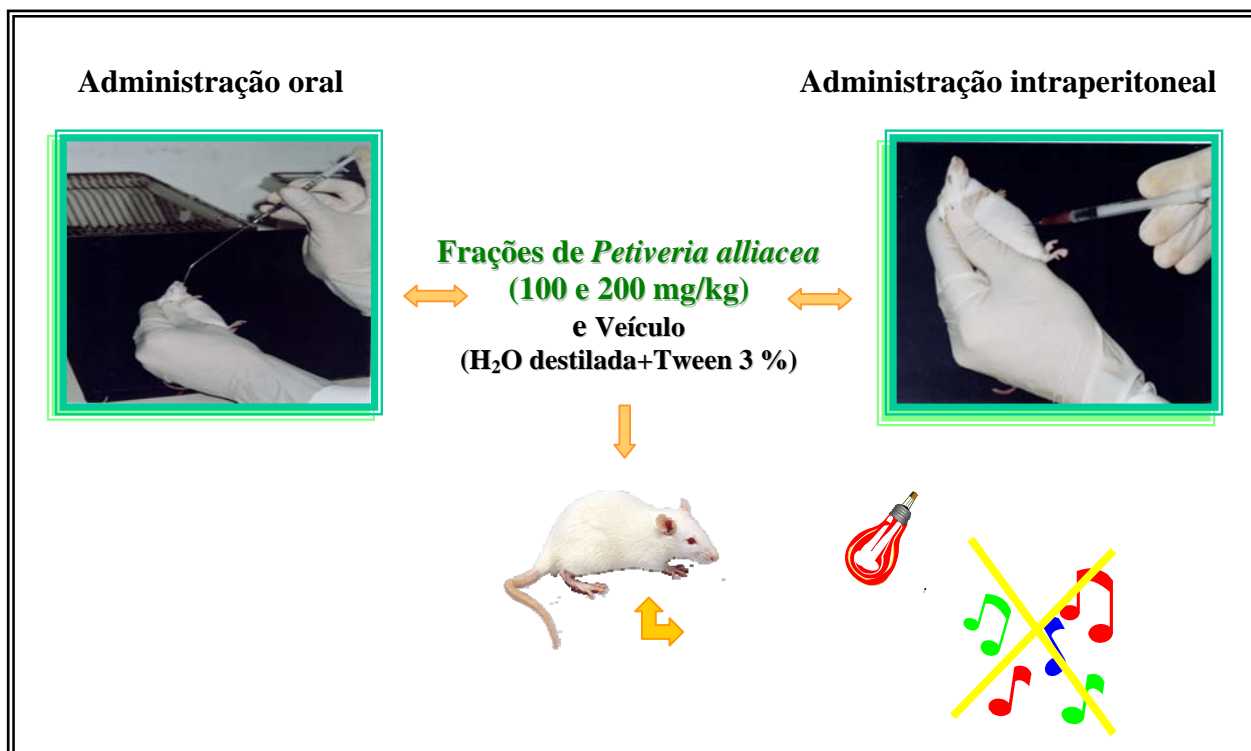


3.9. Avaliação da atividade no SNC

3.9.1. Protocolo experimental

Os animais foram tratados com as frações (FA, FH, FHA e FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* nas doses de 100 e 200 mg/kg, 30 minutos (i.p.) ou 1 hora (v.o.) antes dos experimentos. O grupo controle recebeu veículo (solução aquosa com Tween 80 a 3 %) no mesmo volume dos grupos tratados com as frações (10 ml/kg). Diazepam (1 ou 2 mg/kg, i.p.) foi utilizado como droga padrão nos testes do campo aberto, *rota rod*, labirinto em cruz elevado, tempo de sono e convulsões induzidas por PTZ, ou a imipramina (10 mg/kg, i.p.) no teste do nado forçado. Os camundongos foram observados em um ambiente fechado, livre de barulho, com iluminação de baixa densidade (lâmpada vermelha de 15 W) e temperatura constante (24 ± 1 °C). Os testes do labirinto, campo aberto e *rota rod* foram realizados, utilizando o mesmo nº de animais da seguinte maneira: primeiramente, o animal foi utilizado para o teste do labirinto, depois o mesmo foi analisado no campo aberto. Após o teste do campo aberto, o animal foi removido e feito o *rota rod*. Os outros testes comportamentais, tais como nado forçado, tempo de sono e convulsão induzida por PTZ, foram observados com outros grupos de animais. Em alguns modelos comportamentais, tais como campo aberto, labirinto em cruz elevado, tempo de sono e convulsão, após a observação de cada animal, foi utilizado álcool a 70 % para a remoção de resíduos e odor do animal.

QUADRO 11- Esquema do protocolo experimental da atividade no SNC.

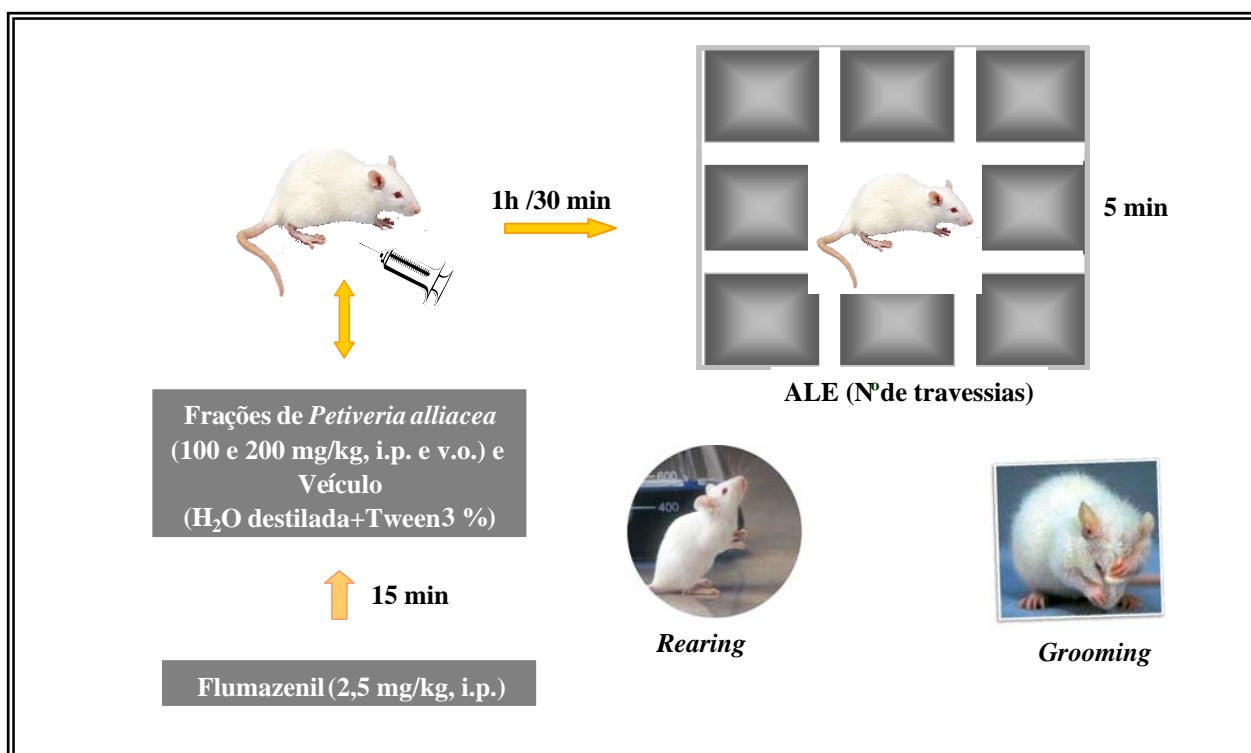


3.9.2. Teste do campo aberto

O campo aberto foi utilizado para avaliar a atividade exploratória do animal, de acordo com o método de Archer (1973). O teste consiste em observar o nº de travessias de cada animal, durante 5 minutos. O animal é posicionado no centro de uma caixa (paredes transparentes e piso preto, 30 x 30 x 15 cm), feita de acrílico e dividida em 9 quadrantes, todos com a mesma área. Os parâmetros observados foram: ALE (atividade locomotora espontânea), ou seja, o número de quadrantes atravessados com as quatro patas cruzando cada área, “grooming” (comportamento de auto-limpeza) e “rearing” (comportamento exploratório vertical).

Com a finalidade de investigar o mecanismo de ação da *Petiveria alliacea*, foi realizado um pré-tratamento com flumazenil 2,5 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor benzodiazepínico, e 15 min. depois foi administrada a fração FHA (200 mg/kg, i.p.), e/ou veículo (controle).

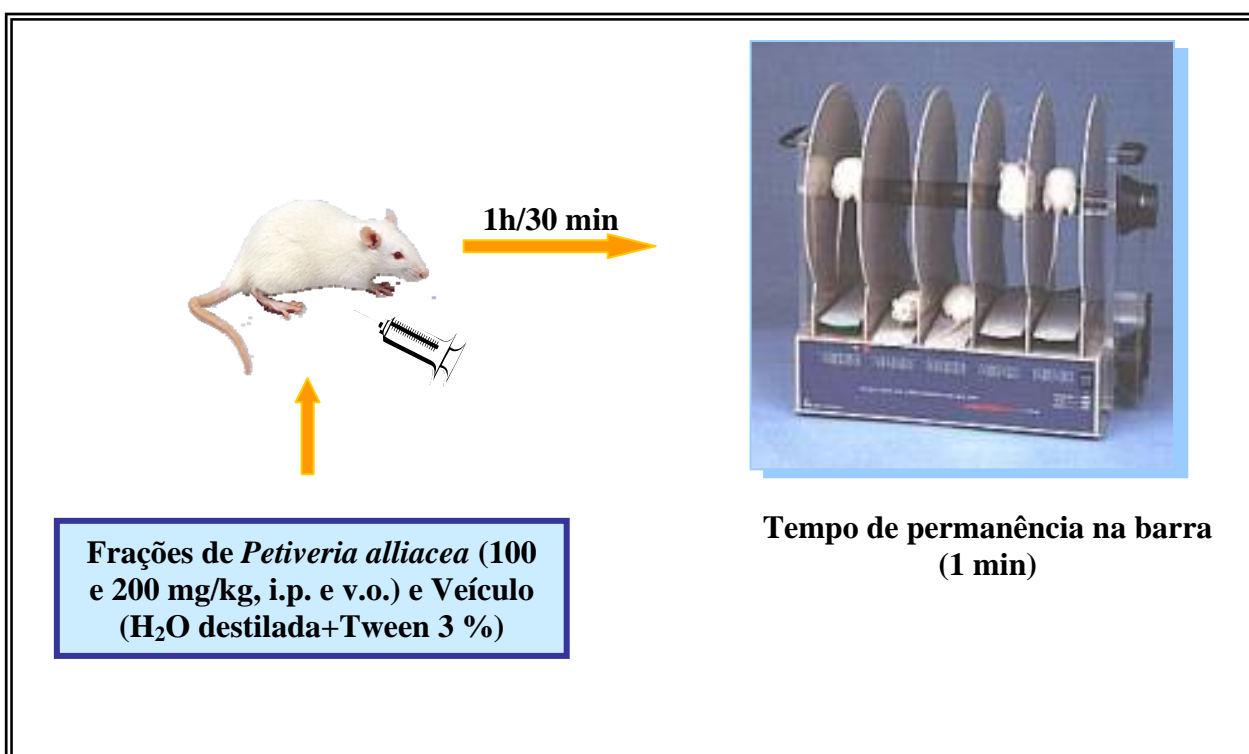
QUADRO 12- Esquema do teste do campo aberto.



3.9.3. Teste do *rota rod*

Para o teste do *rota rod*, o animal foi colocado com as quatro patas em um tubo cilíndrico (2,5 cm de diâmetro, elevado a 25 cm acima do piso), com velocidade rotatória de 12 rpm. Para cada animal, foi avaliado o tempo de permanência na barra, cronometrado no tempo máximo de 1 minuto (DUNHAM & MIYA, 1957).

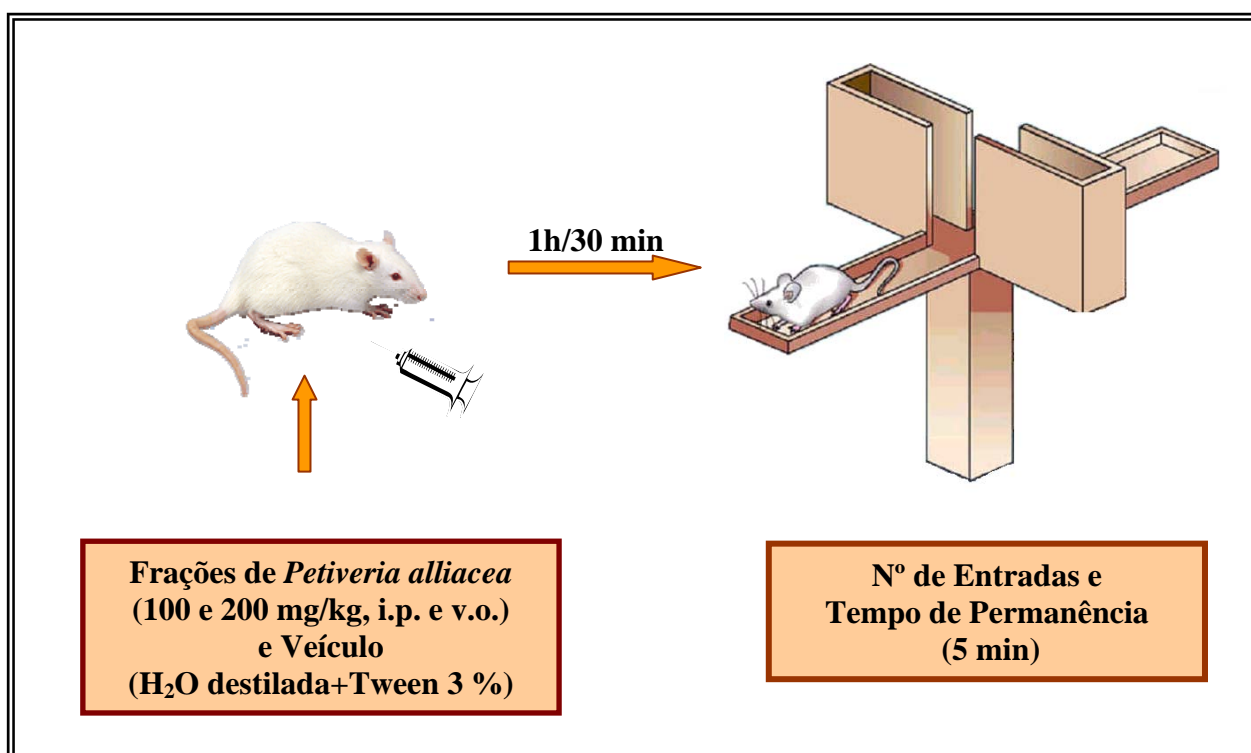
QUADRO 13- Esquema do teste do *rota rod*.



3.9.4. Teste do labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevado para camundongos (LISTER, 1987) consiste de dois braços abertos (30 x 5 cm) e dois braços fechados (30 x 5 x 25 cm) posicionados perpendicularmente. Os braços abertos e fechados são conectados entre si por uma plataforma central (5 x 5 cm), formando uma cruz grega, elevada a 45 cm do chão. A plataforma e as paredes laterais dos braços fechados são feitas de acrílico transparente, e o piso, de acrílico preto. Após o tratamento, o animal foi posicionado no centro do labirinto, com o focinho para um dos braços fechados e observado por 5 minutos, analisando os seguintes parâmetros: número de entradas nos braços abertos e braços fechados (NEBA e NEBF) e tempo de permanência do animal em cada um desses braços (TPBA e TPBF).

QUADRO 14- Esquema do teste do labirinto em cruz elevado.



3.9.5. Tempo de sono induzido por pentobarbital

Os animais foram pré-tratados com as frações da raiz de *Petiveria alliacea*, veículo (controle) ou diazepam (1 mg/kg, i.p.). Decorrido o tempo de tratamento, injetou-se pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p.), como agente indutor do sono (DANDIYA & COLLUMBINE, 1959). Iniciando-se os sinais da reação do pentobarbital, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, em local de adequada observação. Os animais foram observados durante todo o período de sono, sendo o tempo gasto entre a injeção de pentobarbital e a perda dos reflexos do animal (início do sono), denominado latência do sono e o tempo registrado no início do sono e o retorno voluntário do reflexo (tempo que o animal despertou), denominado tempo de sono (WAMBEBE, 1985; ROLLAND et al., 1991). Um tempo máximo de 240 minutos foi imposto neste modelo, isto é, animais cujo tempo de sono ultrapassavam este período de tempo, a duração do sono foi considerada em 240 minutos.

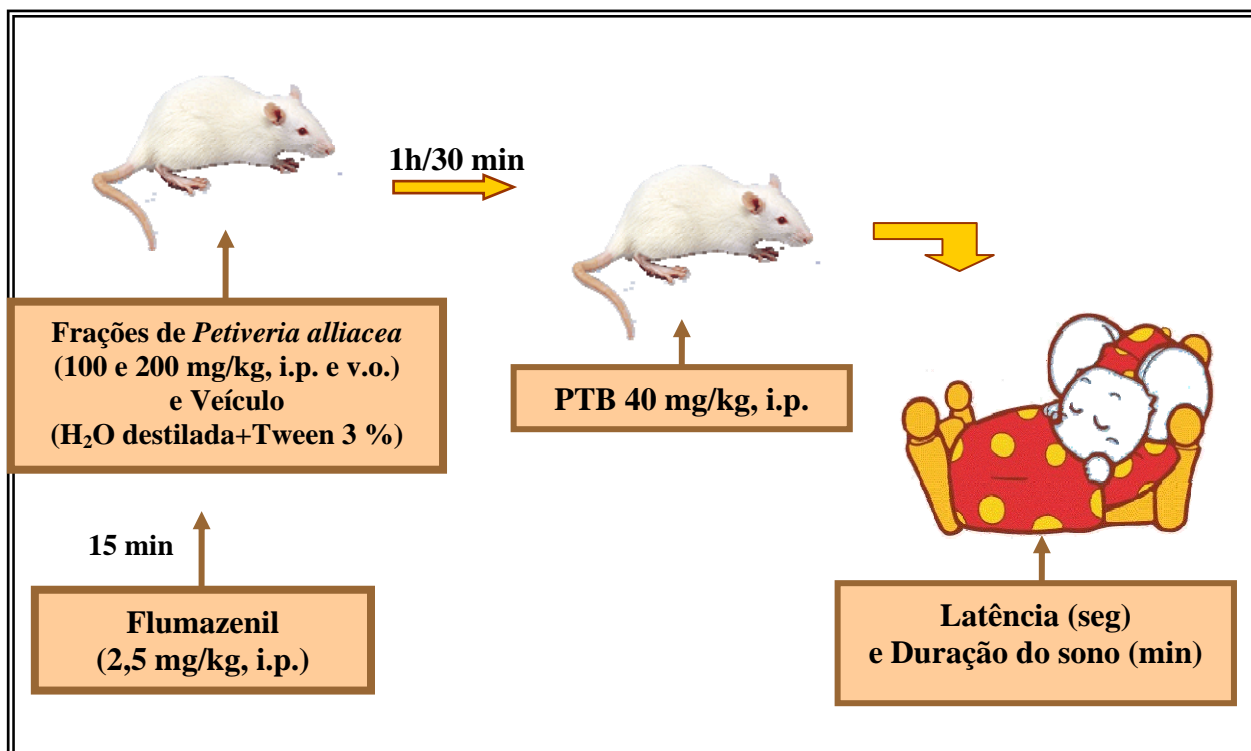
Duração do sono= $T_1 - T_0$ onde:

T_0 = Tempo registrado no início do sono

T_1 = Tempo no qual o animal despertou

Flumazenil 2,5 mg/kg, i.p., um antagonista do receptor benzodiazepínico, foi administrado 15 minutos antes da fração FHA (200 mg/kg, i.p.) e/ou veículo (controle), com a finalidade de investigar o mecanismo de ação da *Petiveria alliacea*.

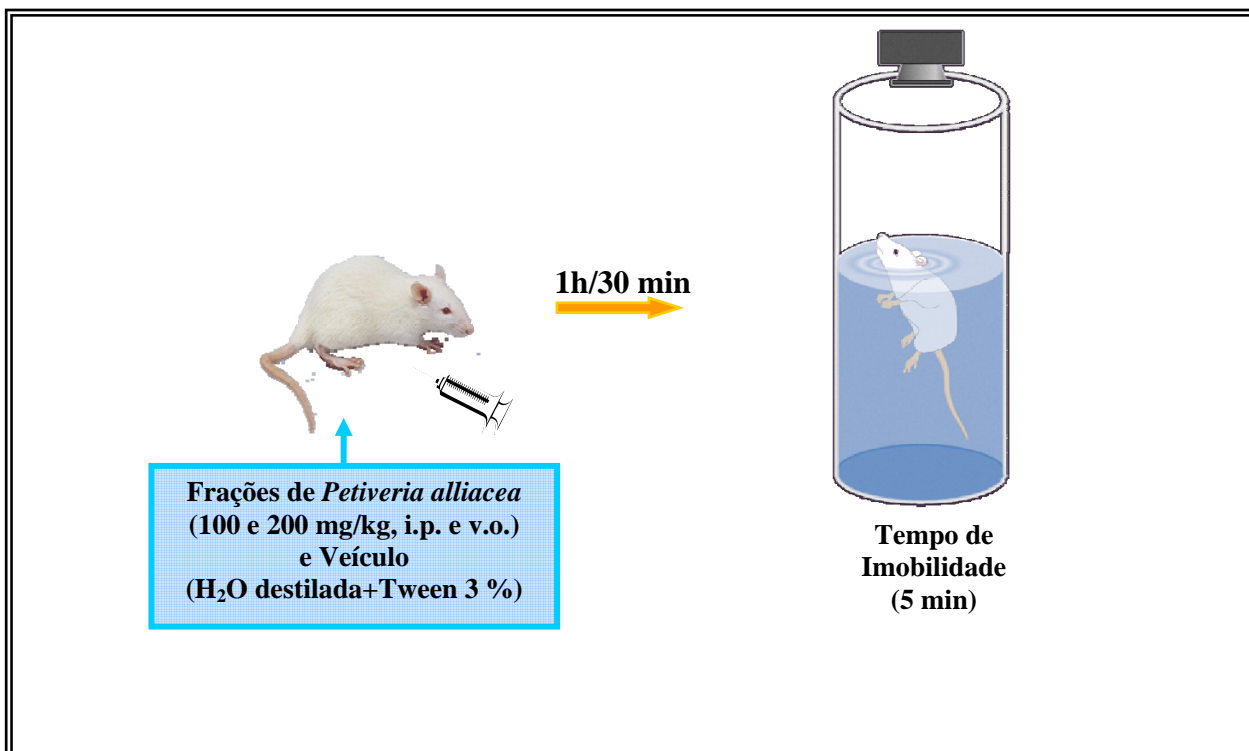
QUADRO 15- Esquema do teste do tempo de sono.



3.9.6. Teste do nado forçado

O método utilizado (PORSOLT et al., 1977a, b), inclui duas exposições consecutivas do animal a um tanque contendo água. Para este experimento, foram utilizados tanques cilíndricos em acrílico transparente, com 22 cm de diâmetro e 40 cm de altura. O tanque foi preenchido com água, em temperatura normal (26-28 °C), pela metade (20 cm de altura). Durante a primeira exposição (pré-teste), para induzir a depressão, os camundongos, não tratados, foram colocados, individualmente, no tanque por 15 minutos. Na segunda exposição (24 horas após o pré-teste), após o tratamento com as frações da raiz de *Petiveria alliacea*, veículo (controle) ou imipramina, os camundongos foram colocados no tanque. A duração total da imobilidade foi medida em segundos e durante 5 minutos, observou-se o tempo de imobilidade de cada animal. O estado do animal era considerado imóvel quando o mesmo permanecia flutuando na água, sem mexer as patas, ficando somente com a cabeça acima da superfície da água. Cada animal foi usado somente uma vez.

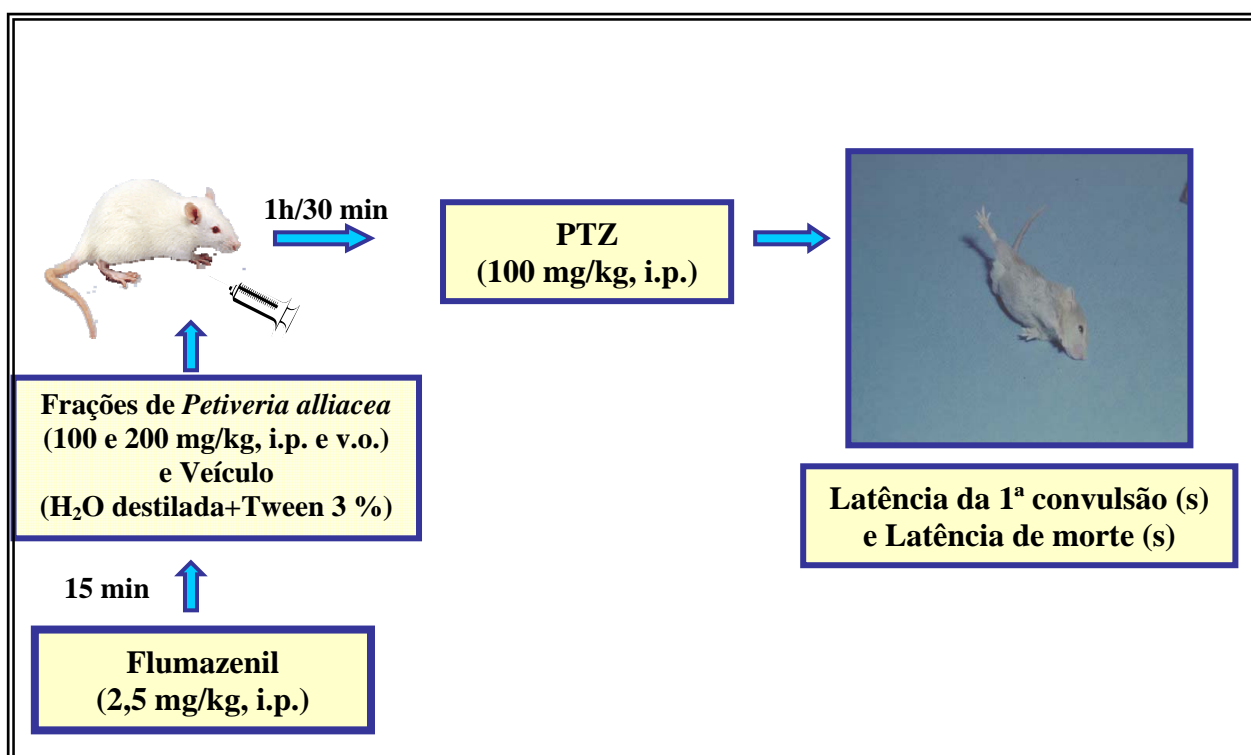
QUADRO 16- Esquema do teste do nado forçado.



3.9.7. Teste das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ)

Segundo método descrito por Swinyard et al. (1952), PTZ (100 mg/kg, i.p.) foi injetado em todos os grupos experimentais, como agente indutor da convulsão, após o tratamento com as frações da raiz de *Petiveria alliacea*, veículo (controle) ou o diazepam (1 mg/kg, i.p.). Os animais foram observados por até 30 minutos em gaiolas, individualmente. O tempo de manifestação da 1ª convulsão do tipo clônica ou tônico-clônica, ou seja, a latência de convulsão (tempo gasto entre a injeção de PTZ e a 1ª convulsão) e a latência de morte (tempo gasto entre a 1ª convulsão e a morte) foram os parâmetros observados.

QUADRO 17- Esquema do teste das convulsões induzidas por PTZ.



3.10. Análise estatística

Os testes de ANOVA se apóiam na hipótese de que os grupos são semelhantes e a variância em cada um (dentro) dos grupos é similar àquela entre os grupos. Portanto, compara-se a variabilidade das médias de todas as amostras com a variabilidade dentro das amostras, informando somente se há ou não diferença estatisticamente significativa entre dois ou mais grupos (DORIA FILHO, 1999). Para identificar os grupos, deve-se realizar uma comparação entre pares, ou seja, um teste de comparações múltiplas. Para tanto foi escolhido o teste de Student-Newman-Keuls.

Os dados experimentais foram expressos como média \pm EPM e submetidos a análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Student-Newman-Keuls (*post hoc*).

Em todas as análises estatísticas, considerou-se o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ($p < 0,05$). Os asteriscos (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$) serviram para caracterizar o grau de significância.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Abordagem fitoquímica das frações acetato (FA), hexânica (FH), hidroalcoólica (FHA) e hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L.

A abordagem fitoquímica (**Tabela 1**) determinada através de reações químicas de identificação (RI) ou por cromatografia em camada fina (CCF), obteve resultado positivo para alcalóides, cumarinas, saponinas e triterpenóides presentes na fração acetato e, para cumarinas, saponinas e triterpenóides nas frações hidroalcoólica e hidroalcoólica precipitada e para saponinas e triterpenóides na fração hexânica da raiz de *Petiveria alliacea*.

TABELA 1. Abordagem fitoquímica das frações isoladas de *Petiveria alliacea*

Grupos Químicos/ Método	FA	FH	FHA	FHAppt
Alcalóides/RI	+	-	-	-
Antraquinonas/RI	-	-	-	-
Cumarinas/CCF	+	-	+	+
Esteróides/RI	-	-	-	-
Fenóis/RI	-	-	-	-
Flavonóides/RI	-	-	-	-
Saponinas/Índice de espuma	+	+	+	+
Taninos/RI	-	-	-	-
Triterpenóides/RI	+	+	+	+

+ =positivo; - = negativo

4.2. Teste Hipocrático

Os animais tratados com o extrato hidroalcoólico concentrado da raiz de *Petiveria alliacea* na dose de 500mg/kg, i.p., apresentaram somente analgesia, 30 e 60 minutos após a administração do extrato, não havendo alteração gastrointestinal, nem diminuição ou aumento da motilidade, do humor e da aparência física do animal.

Após o tratamento com a dose de 1000 mg/kg, i.p., os animais apresentaram piloereção no período de 10, 15, 30 e 60 minutos. A analgesia foi outro parâmetro visualizado no período de 30 e 60 minutos e a diminuição da motilidade foi observada 2 e 3 horas após a administração do extrato. Os animais apresentaram contorções abdominais que iniciaram-se no período de 60 minutos e duraram 2, 3 e 24 horas após a injeção. Além destes efeitos, os animais encontravam-se passivos no período de 60 minutos, 2 e 3 horas.

Com a dose de 1500 mg/kg, i.p., os animais apresentaram logo após a administração, piloereção e tremores finos. A piloereção foi observada até o período de 60 minutos, a analgesia foi outro parâmetro visualizado no período de 15 e 30 minutos e a diminuição da motilidade foi observada 60 minutos, 2 e 3 horas após a administração do extrato. As contorções abdominais iniciaram-se no período de 60 minutos e duraram 2, 3 e 24 horas após a injeção. Além destes efeitos, ocorreu um aumento da micção no tempo de 30 e 60 minutos e os animais encontravam-se passivos no período de 60 minutos, 2 e 3 horas.

Os animais tratados com o extrato na dose de 2000 mg/kg, i.p., coçaram o focinho e morderam a cauda no período inicial de 15 e 30 minutos. Apresentaram inicialmente piloereção e reação de fuga. A analgesia foi outro parâmetro avaliado no período de 30 minutos. Observou-se também diminuição da motilidade e passividade 15, 30, 60 minutos, 2 e 3 horas após o tratamento. As contorções abdominais iniciaram-se no período de 30 minutos e duraram 60 minutos, 2 e 3 horas após a administração do extrato. Após 60 minutos, visualizou-se uma mudança na coloração da urina dos animais, ou seja, de amarelo citrino para laranja escuro, semelhante a cor do extrato.

Parâmetros semelhantes foram observados nos animais tratados com a dose de 2500 mg/kg, i.p., como coçar o focinho, morder a cauda no início do tratamento, diminuição

da motilidade, contorções abdominais e passividade no período de 15, 30, 60 minutos, 2 e 3 horas após o tratamento do extrato hidroalcoólico. Observou-se também mudança na coloração da urina do animal, após 60 minutos de administração da dose. Já na dose de 3000 mg/kg, i.p., observou-se piloereção, diminuição da motilidade, contorções abdominais e passividade no período de 15, 30, 60 minutos, 2 e 3 horas e alteração na coloração da urina foi também visualizado no mesmo período de tempo.

Com a administração da dose de 1000 mg/kg, v.o., observou-se que os animais coçavam o focinho e mantiveram este parâmetro até 24 horas após a injeção do extrato. Piloereção foi observada 60 minutos após o tratamento. A diminuição da motilidade e as contorções abdominais foram visualizadas no período de 60 minutos e 2 horas.

O extrato hidroalcoólico do tipi, na dose de 2000 mg/kg, v.o., causou inicialmente piloereção no período de 15 e 30 minutos, diminuição da motilidade e passividade no período de 60 minutos e 2 horas após o tratamento. As contorções abdominais foram visualizadas 15 minutos após a injeção do extrato. Estes parâmetros visualizados foram semelhantes aos observados após a administração do extrato na dose de 1000 mg/kg, v.o..

Na dose de 3000 mg/kg, v.o., os animais coçaram o focinho e lambeiram as patas, 2 e 3 horas após a injeção do extrato. Foi observado diminuição da motilidade, sedação e passividade no período de 30 minutos e ausência de micção durante todo o tempo de observação. Com a administração da dose de 4000 mg/kg, v.o., os animais coçaram o focinho, lambeiram as patas, apresentaram ausência de micção durante todo o período de observação. Os mesmos não apresentaram passividade, nem diminuição da motilidade.

No período de observação de 24 h, nas doses acima citadas, os animais coçavam o focinho, lambiam as patas, movimentavam-se e alimentavam-se normalmente. Não houve nenhuma alteração no 2º e 3º dias de observação. Portanto, o extrato hidroalcoólico de *Petiveria alliacea*, de acordo com os efeitos farmacológicos gerais observados em camundongos, vias intraperitoneal e oral, apresentou uma baixa toxicidade aguda, sendo a DL₅₀, provavelmente maior que 3 e 4 g/kg, já que os animais tratados com as doses utilizadas não morreram.

TABELA 2. Efeitos farmacológicos gerais (Teste Hipocrático) do extrato hidroalcoólico (EHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. em camundongos.

Extrato hidroalcoólico (EHA)	Analgesia	Contorções abdominais	↓ Motilidade	Passividade	Piloereção	Tremores finos	↑ Micção	Sedação	Coçar, lamber e morder
EHA 500mg/kg, i.p.	+								
EHA 1000mg/kg, i.p.	+	+	+	+	+				
EHA 1500mg/kg, i.p.	+	+	+	+	+	+	+		
EHA 2000mg/kg, i.p.	+	+	+	+	+				+
EHA 2500mg/kg, i.p.		+	+	+	+				+
EHA 3000mg/kg, i.p.		+	+	+	+				
EHA 1000mg/kg, v.o.		+	+		+				+
EHA 2000mg/kg, v.o.		+	+	+	+				
EHA 3000mg/kg, v.o.		+	+	+	+			+	+
EHA 4000mg/kg, v.o.									+

+ = positivo

4.3. Atividade analgésica

4.3.1. Teste das contorções abdominais

Os resultados obtidos no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético a 0,6 % (**Tabela 3** e **Figura 5**), após a administração intraperitoneal das frações isoladas de *Petiveria alliacea* L. FA, FH, FHA e FHAppt (100 e 200 mg/kg, i.p.), mostraram uma diminuição dose dependente, significativa (***) $p < 0,001$, do número de contorções, que variou de 77,4 a 96,2 %, em relação aos animais do grupo controle ($36,6 \pm 1,70$).

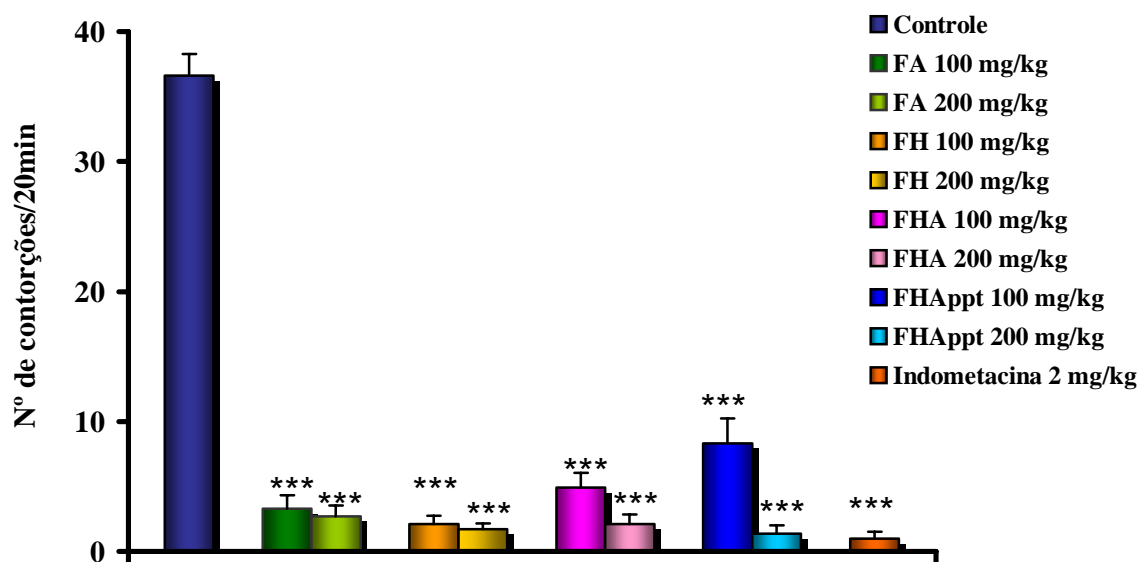
Indometacina (2 mg/kg, i.p.) usada como droga padrão, causou uma inibição de 97,3 %. Todas as frações, em ambas as doses, causaram uma significativa antinocicepção no teste das contorções induzidas por ácido acético e a mais efetiva foi a fração FHAppt (200 mg/kg).

TABELA 3. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e indometacina no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Nº de contorções abdominais (20 min)	Inibição (%)
Controle	-	36,6 ± 1,70 (46)	-
FA	100, i.p.	3,3 ± 1,01 (19)***	91,1
	200, i.p.	2,7 ± 0,83 (18)***	92,6
FH	100, i.p.	2,1 ± 0,64 (20)***	94,2
	200, i.p.	1,7 ± 0,48 (18)***	95,3
FHA	100, i.p.	4,9 ± 1,15 (15)***	86,7
	200, i.p.	2,1 ± 0,73 (15)***	94,2
FHAppt	100, i.p.	8,3 ± 1,93 (08)***	77,4
	200, i.p.	1,4 ± 0,60 (12)***	96,2
Indometacina	2, i.p.	1,0 ± 0,52 (10)***	97,3

Os valores representam a média ± E.P.M do número de contorções. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURA 5. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e indometacina no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.



Os valores representam a média \pm E.P.M do número de contorções. *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.3.2. Teste da formalina

No teste da formalina (**Tabela 4; Figuras 6 e 7**), FH (100: $24,3 \pm 1,79$ e 200: $22,3 \pm 1,71$), FHA (100: $38,8 \pm 3,03$ e 200: $39,9 \pm 2,84$) e FHAppt (100: $35,6 \pm 2,12$ e 200: $29,4 \pm 1,52$) demonstraram atividade antinociceptiva produzindo um bloqueio da 1ª fase (0-5 min) causando uma diminuição de 51,4, 55,4, 22,4, 20,2 28,8 e 41,2 %, quando comparado com o grupo controle ($50,0 \pm 1,62$), respectivamente. FA (200: $9,6 \pm 2,48$), FH (100: $8,0 \pm 2,11$ e 200: $0,4 \pm 0,31$) e FHAppt (100: $10,4 \pm 1,28$ e 200: $1,2 \pm 0,48$) mostraram uma redução da atividade de lambertura de 49,5, 57,9, 97,9, 45,3 e 93,7 % quando comparado ao controle ($19,0 \pm 1,96$) na 2ª fase, respectivamente.

A morfina utilizada como agonista opióide, na dose de 10 mg/kg, i.p., causou uma inibição de 89,6 % ($5,2 \pm 1,81$) e 90,5 % ($1,8 \pm 1,83$) no tempo de lambertura na 1ª e 2ª fases, respectivamente.

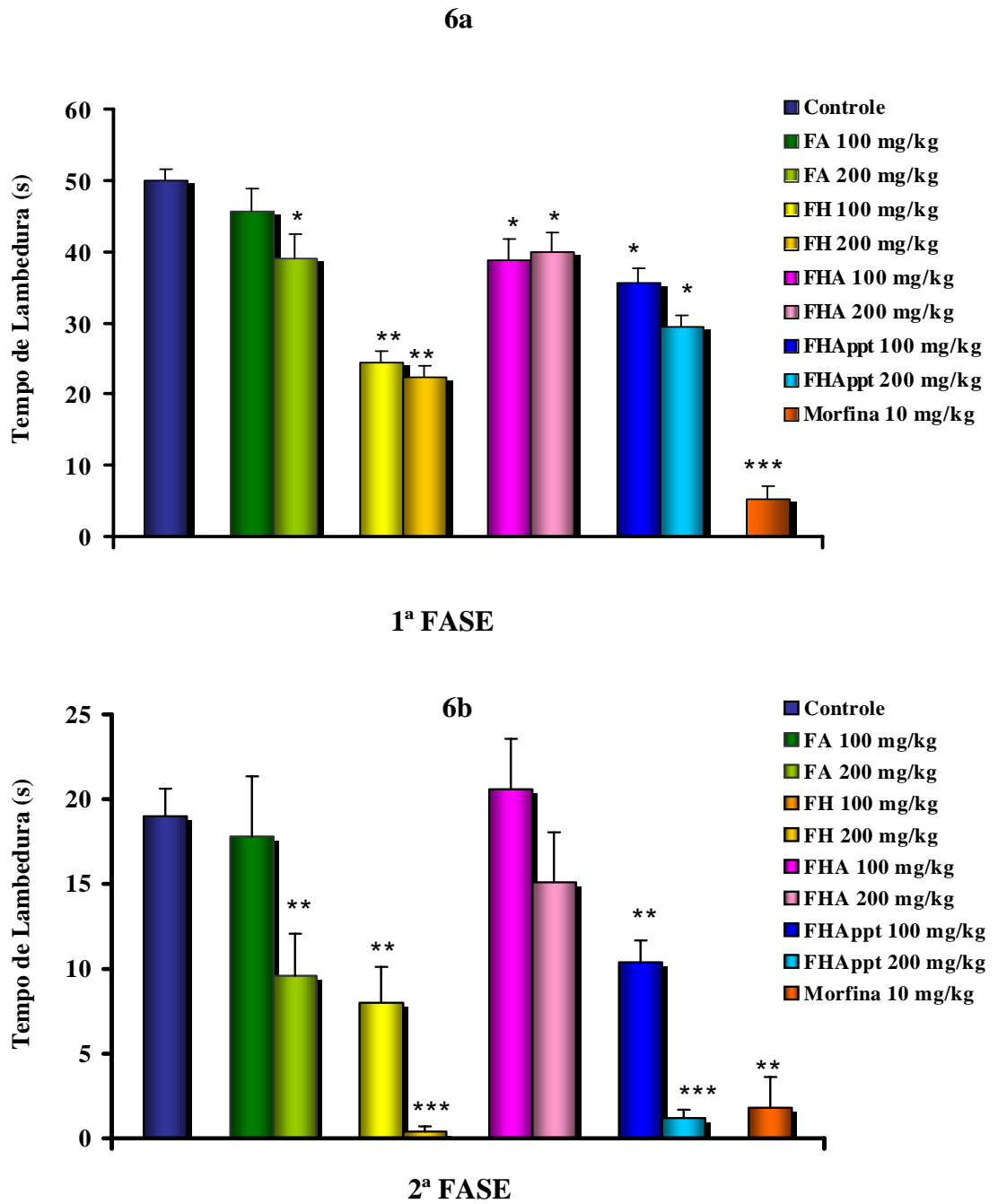
O efeito inibitório observado com FH (200: $0,4 \pm 0,31$) e FHAppt (200: $1,2 \pm 0,48$) na 2ª fase foi maior que a morfina ($1,8 \pm 1,83$). A única fração que não causou antinocicepção significativa na 1ª fase no teste da formalina foi FA (100: $45,7 \pm 3,14$), e a mais efetiva foi FH (100: $24,3 \pm 1,79$ e 200: $22,3 \pm 1,71$). O efeito visto após a administração de FHAppt 200 mg/kg ($29,4 \pm 1,52$) na 1ª fase foi revertido pela administração de naloxona (2 mg/kg, s.c.), um antagonista opióide ($42,1 \pm 1,88$).

TABELA 4. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e morfina no teste da formalina em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de Lamedura		Inibição 1 ^a fase (%)	Inibição 2 ^a fase (%)
		1 ^a fase (s)	2 ^a fase (s)		
Controle	-	50,0 ± 1,62 (49)	19,0 ± 1,96 (40)	-	-
FA	100, i.p.	45,7 ± 3,14 (14)	17,8 ± 3,55 (12)	-	-
	200, i.p.	38,9 ± 3,54 (14)*	9,6 ± 2,48 (14)**	22,2	49,5
FH	100, i.p.	24,3 ± 1,79 (24)**	8,0 ± 2,11 (24)**	51,4	57,9
	200, i.p.	22,3 ± 1,71 (24)**	0,4 ± 0,31 (24)***	55,4	97,9
FHA	100, i.p.	38,8 ± 3,03 (20)*	20,6 ± 2,95 (21)	22,4	-
	200, i.p.	39,9 ± 2,84 (14)*	15,1 ± 2,94 (14)	20,2	-
FHAppt	100, i.p.	35,6 ± 2,12 (20)*	10,4 ± 1,28 (14)**	28,8	45,3
	200, i.p.	29,4 ± 1,52 (21)*	1,2 ± 0,48 (21)***	41,2	93,7
Morfina	10, i.p.	5,2 ± 1,81(06)***	1,8 ± 1,83 (06)**	89,6	90,5
Nal. +	2, s.c.				
Morfina	10, i.p.	50,0 ± 2,00 (05) ^{aaa}	52,4 ± 4,00 (05) ^{aaa}	-	-
Nal. +	2, s.c.				
FA	200, i.p.	37,0 ± 5,49 (09)*	14,5 ± 5,17 (09)	26,0	-
Nal. +	2, s.c.				
FH	200, i.p.	29,3 ± 3,35 (10)*	1,4 ± 1,29 (10)**	41,4	92,6
Nal. +	2, s.c.				
FHA	200, i.p.	35,8 ± 4,70 (09)*	11,5 ± 3,30 (09)	28,4	-
Nal. +	2, s.c.				
FHAppt	200, i.p.	42,1 ± 1,88 (10) ^b	3,4 ± 1,39 (10)**	-	82,1

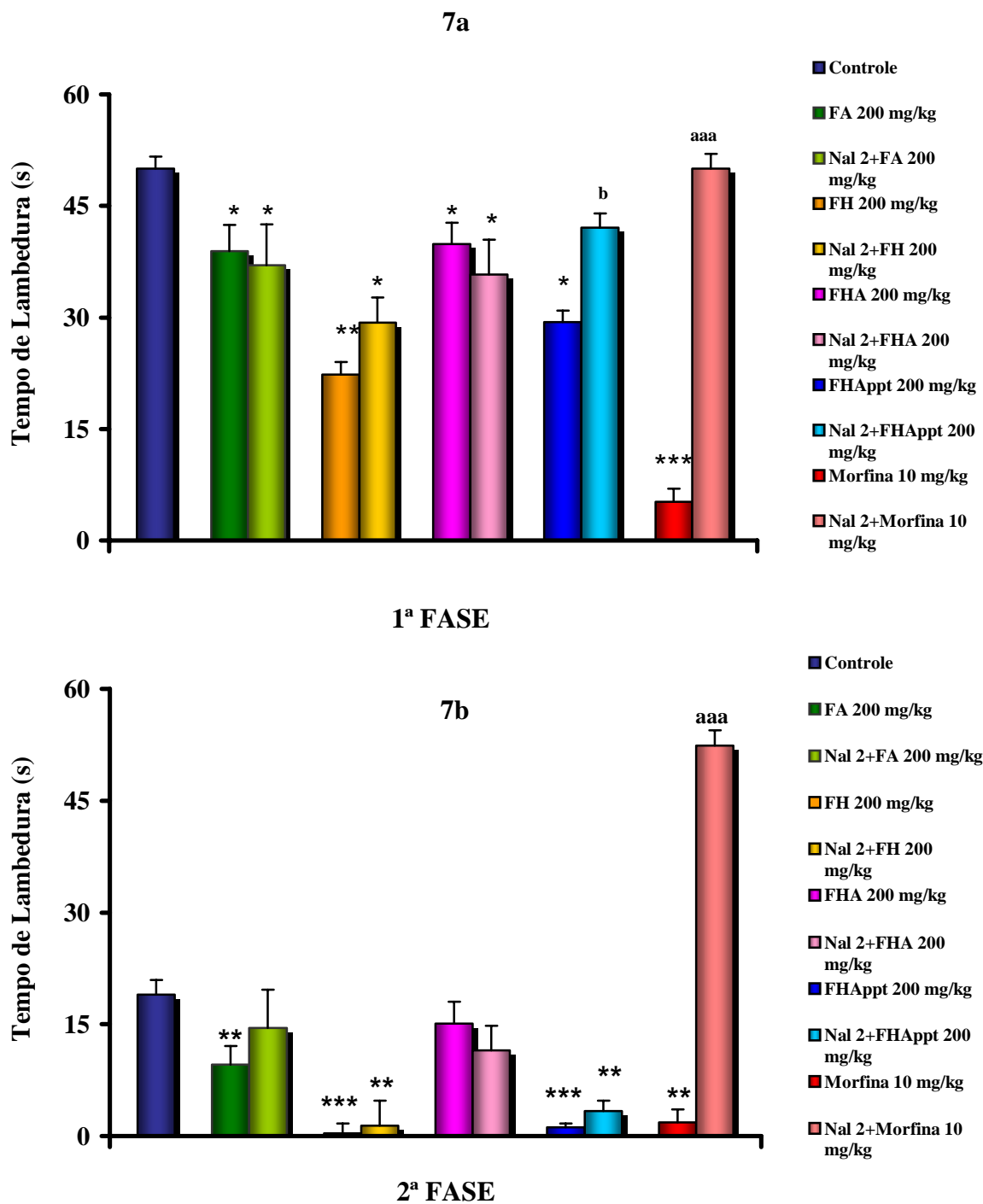
Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de lamedura da pata. O número de animais está representado entre parênteses. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs controle, ^{aaa} p<0,001 vs morfina e ^b p<0,05 vs FHAppt 200, respectivamente (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 6. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e morfina no teste da formalina em camundongos.



Os valores das figuras **6a** e **6b** representam a média \pm E.P.M do tempo de lambedura da pata. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 7. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L., morfina e naloxona, sozinhas ou associadas, no teste da formalina em camundongos.



Os valores das figuras **7a** e **7b** representam a média \pm E.P.M do tempo de lambedura da pata.
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle, ^{aaa} $p < 0,001$ vs morfina e ^b $p < 0,05$ vs FHApt 200, respectivamente (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.3.3. Teste da placa quente

As frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. não alteraram o tempo de reação ao estímulo térmico provocado no teste da placa quente (55 ± 1 °C) (**Tabela 5**). Os animais tratados com FA (100 e 200 mg/kg, i.p.) apresentaram um tempo de reação de $18,8 \pm 1,77$ e $15,5 \pm 1,25$ (T_0 ou antes do tratamento), $16,2 \pm 1,55$ e $12,5 \pm 1,04$ (T_{30} ou 30 min. após o tratamento), $15,8 \pm 1,04$ e $14,0 \pm 1,14$ (T_{60} ou 60 min. após o tratamento), $13,5 \pm 1,31$ e $11,5 \pm 0,97$ (T_{90} ou 90 min. após o tratamento), enquanto que o grupo controle apresentou um tempo de reação de $14,9 \pm 1,08$; $12,6 \pm 0,97$; $13,4 \pm 0,77$ e $15,4 \pm 1,26$ (T_0 , T_{30} , T_{60} e T_{90} , respectivamente).

Os animais tratados com FH (100 e 200 mg/kg, i.p.) apresentaram um tempo de reação de $12,8 \pm 1,57$ e $14,1 \pm 1,27$ (T_0), $13,3 \pm 1,73$ e $17,4 \pm 1,66$ (T_{30}), $11,0 \pm 1,18$ e $7,1 \pm 1,63$ (T_{60}), $11,6 \pm 1,70$ e $15,0 \pm 1,18$ (T_{90}).

O tempo de reação de FHA, nas mesmas doses, foi de $15,7 \pm 1,49$ e $16,9 \pm 1,46$ (T_0), $17,4 \pm 1,38$ e $15,4 \pm 1,36$ (T_{30}), $18,9 \pm 1,81$ e $18,3 \pm 1,19$ (T_{60}), $15,5 \pm 1,39$ e $17,3 \pm 1,84$ (T_{90}), enquanto que o tratamento com FHAppt (100 e 200 mg/kg, i.p.) apresentou um tempo de reação de $18,0 \pm 1,20$ e $17,8 \pm 1,15$ (T_0), $19,7 \pm 1,04$ e $19,4 \pm 1,77$ (T_{30}), $17,5 \pm 1,30$ e $19,7 \pm 1,68$ (T_{60}), $14,5 \pm 1,09$ e $13,1 \pm 1,93$ (T_{90}).

Já os animais tratados com morfina, 10 mg/kg, i.p. ($38,6 \pm 1,01$ (T_{30}), $37,4 \pm 1,31$ (T_{60}) e $38,3 \pm 1,36$ (T_{90})), apresentaram um aumento de 206,3, 179,1, 148,7 %, do tempos de reação ao estímulo térmico em T_{30} , T_{60} e T_{90} , respectivamente.

TABELA 5. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e morfina no teste da placa quente em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de Reação (s)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Controle	-	14,9 ± 1,08(34)	12,6 ± 0,97(35)	13,4 ± 0,77(34)	15,4 ± 1,26(34)
FA	100, i.p.	18,8 ± 1,77(20)	16,2 ± 1,55(20)	15,8 ± 1,04(19)	13,5 ± 1,31(20)
	200, i.p.	15,5 ± 1,25(17)	12,5 ± 1,04(17)	14,0 ± 1,14(16)	11,5 ± 0,97(16)
FH	100, i.p.	12,8 ± 1,57(10)	13,3 ± 1,73(09)	11,0 ± 1,18(10)	11,6 ± 1,70(10)
	200, i.p.	14,1 ± 1,27(09)	17,4 ± 1,66(07)	7,1 ± 1,63(09)	15,0 ± 1,18(07)
FHA	100, i.p.	15,7 ± 1,49(18)	17,4 ± 1,38(16)	18,9 ± 1,81(18)	15,5 ± 1,39(19)
	200, i.p.	16,9 ± 1,46(18)	15,4 ± 1,36(20)	18,3 ± 1,19(18)	17,3 ± 1,84(19)
FHAppt	100, i.p.	18,0 ± 1,20(17)	19,7 ± 1,04(17)	17,5 ± 1,30(17)	14,5 ± 1,09(17)
	200, i.p.	17,8 ± 1,15(16)	19,4 ± 1,77(19)	19,7 ± 1,68(17)	13,1 ± 1,93(18)
Morfina	10, i.p.	12,3 ± 1,46(10)	38,6 ± 1,01(10) ^a	37,4 ± 1,31(10) ^a	38,3 ± 1,36(09) ^a
Nal. +	2, s.c.				
Morfina	10, i.p.	13,1 ± 1,24(17)	12,0 ± 0,99(17) ^b	12,1 ± 0,64(18) ^b	10,6 ± 0,92(17) ^b

Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de reação. O número de animais está representado entre parênteses. ^{a, b} p<0,05 vs controle e morfina, respectivamente (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4. Testes neuro-comportamentais

4.4.1. Teste do campo aberto

A atividade locomotora espontânea (ALE), *rearing* e *grooming* foram os parâmetros analisados e os resultados foram expressos como o nº de travessias, de *rearing* e *grooming*. Após o tratamento oral e intraperitoneal, FA 100 e 200 mg/kg (v.o.=100: $47,0 \pm 1,26$; 200: $34,9 \pm 2,18$; i.p.= 100: $29,2 \pm 2,28$; 200: $33,9 \pm 1,90$) causaram uma diminuição na ALE de 21,1, 41,4, 55,8, 48,6 %, em relação aos controles (I: $59,6 \pm 2,41$; II: $66,0 \pm 2,28$), respectivamente. FA (100 e 200 mg/kg, v.o. e i.p.) causou, por conseguinte, uma redução no nº de *rearing* (100: $3,54 \pm 0,31$; 200: $3,00 \pm 0,42$; 100: $0,20 \pm 0,16$; 200: $0,95 \pm 0,36$) de 49,4, 57,1, 98,1, 91,2 %, quando comparados aos grupos controle (I: $7,00 \pm 0,89$; II: $10,75 \pm 1,19$) e no nº de *grooming* (100: $2,4 \pm 0,34$; 200: $2,4 \pm 0,27$; 100: $1,05 \pm 0,14$; 200: $1,00 \pm 0,11$) de 63,7, 63,7, 71,2, 72,5 %, em relação aos controles (I: $6,62 \pm 0,82$; II: $3,64 \pm 0,86$), respectivamente (**Tabela 6; Figuras 8, 9 e 10**).

FH (100 e 200 mg/kg, v.o. e i.p.) reduziu a ALE (100: $37,1 \pm 1,92$; 200: $34,1 \pm 1,74$; 100: $40,0 \pm 4,21$; 200: $29,9 \pm 2,47$) em 37,8, 42,8, 39,4, 54,7 %, quando relacionada aos controles (I: $59,6 \pm 2,41$; II: $66,0 \pm 2,28$), respectivamente. Um aumento no nº de *rearing* ocorreu com FH, nas doses 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $14,27 \pm 1,82$; 200: $15,55 \pm 1,25$) e 100 mg/kg, i.p. ($18,66 \pm 3,15$), em relação aos controles (I: $7,00 \pm 0,89$; II: $10,75 \pm 1,19$) e FH nas doses de 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $3,4 \pm 0,43$; 200: $1,2 \pm 0,36$) e i.p. (100: $1,5 \pm 0,54$; 200: $1,89 \pm 0,51$), reduziram o nº de *grooming* em 48,6, 81,9, 58,8, 48,1 %, em relação aos controles (I: $6,62 \pm 0,82$; II: $3,64 \pm 0,86$), respectivamente (**Tabela 7; Figuras 8, 9 e 10**).

FHA 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $40,2 \pm 2,76$; 200: $44,1 \pm 4,26$) e i.p. (100: $34,3 \pm 2,59$; 200: $24,2 \pm 2,27$) diminuiram não somente a ALE em 32,6, 26,0, 48,0, 63,3 %, em relação aos respectivos controles (I: $59,6 \pm 2,41$; II: $66,0 \pm 2,28$), mais também o nº de *rearing* (100: $2,4 \pm 0,45$; 200: $2,4 \pm 0,54$; 100: $5,75 \pm 0,41$; 200: $5,40 \pm 0,53$) em 65,7, 65,7, 46,5, 49,8 %, relacionada aos controles (I: $7,00 \pm 0,89$; II: $10,75 \pm 1,19$) e, no nº de *grooming*, FHA 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $3,53 \pm 0,52$; 200: $2,6 \pm 0,21$) e 200 mg/kg, i.p. ($0,8 \pm 0,36$) diminuiram em 46,7, 60,7 e 78,0 % quando comparadas aos grupos controle (I: $6,62 \pm 0,82$; II: $3,64 \pm 0,86$), respectivamente (**Tabela 8; Figuras 8, 9 e 10**).

A ALE em camundongos tratados com FHA_{ppt} da raiz de *P. alliacea* está sumarizada na **Tabela 9, Figuras 8, 9 e 10**. FHA_{ppt} 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: 49,5 ± 1,87; 200: 48,4 ± 1,56) e i.p. (100: 33,9 ± 2,04; 200: 27,8 ± 1,94) diminuíram não somente a ALE em 17,0, 18,8, 48,6, 57,9 %, de acordo com os controles (I: 59,6 ± 2,41; II: 66,0 ± 2,28), mais também o nº de *rearing* (100: 3,94 ± 0,33; 200: 3,29 ± 0,43; 100: 1,39 ± 0,39; 200: 1,07 ± 0,32) em 43,7, 53,0, 87,1, 90,1 %, quando comparados aos grupos controle (I: 7,00 ± 0,89; II: 10,75 ± 1,19) e no nº de *grooming* (100: 1,2 ± 0,20; 200: 1,5 ± 0,27; 100: 1,13 ± 0,18; 200: 0,78 ± 0,15) em 81,9, 77,3, 69,0 e 78,6 %, em relação aos controles (I: 6,62 ± 0,82; II: 3,64 ± 0,86), respectivamente.

Para investigar se o mecanismo de ação de FHA (200 mg/kg, i.p.), poderia ser mediado por receptores benzodiazepínicos, flumazenil 2,5 mg/kg, i.p., um antagonista específico para o reconhecimento deste receptor, foi pré-administrado com a fração, e os seguintes resultados foram: ALE (Flu + FHA 200: 21,9 ± 2,58), *rearing* (Flu + FHA 200: 1,40 ± 0,58) e *grooming* (Flu + FHA 200: 0,40 ± 0,40). Os parâmetros observados quando comparados a FHA (ALE: 24,2 ± 2,27; *rearing*: 5,40 ± 0,53 e *grooming*: 0,80 ± 0,36), não apresentaram diferença significativa. O flumazenil sozinho não alterou os parâmetros observados (ALE: 53,7 ± 1,98, *rearing*: 12,3 ± 0,33 e *grooming*: 3,00 ± 0,52) (**Tabela 8; Figura 11**).

Os animais tratados com diazepam 2 mg/kg, i.p., diminuíram a ALE (24,3 ± 7,60) em 63,2 %, o nº de *rearing* (0,00 ± 0,00) em 100 % e o nº de *grooming* (1,12 ± 0,29) em 69,2 %, quando comparados com os respectivos controles (ALE=I: 59,6 ± 2,41; II: 66,0 ± 2,28; *rearing*=I: 7,00 ± 0,89; II: 10,75 ± 1,19; *grooming*=I: 6,62 ± 0,82; II: 3,64 ± 0,86).

Todas as frações causaram uma significativa inibição, em ambas as doses e vias de administração, no teste do campo aberto, sendo a mais efetiva a fração FHA 200 mg/kg, i.p. (24,2 ± 2,27), semelhante à redução causada pelo diazepam (24,3 ± 7,60). O efeito inibitório do nº de *rearing*, observado com FA 100 (0,2 ± 0,16) e 200 (0,95 ± 0,36) mg/kg, i.p., foi similar ao efeito causado pelo diazepam (0,00 ± 0,00). A única fração que não causou inibição do nº de *rearing* foi a FH, e a mais efetiva foi FA. O efeito visto após a administração de FA 100 (1,05 ± 0,14) e 200 (1,00 ± 0,11) mg/kg, i.p., FHA 200 mg/kg, i.p. (0,80 ± 0,36) e

FHA_{ppt} 200 mg/kg, i.p. ($0,78 \pm 0,15$), do n° de *grooming*, foi maior que o efeito ocorrido com a administração de diazepam ($1,12 \pm 0,29$) e a mais efetiva foi FHA_{ppt}.

Os parâmetros observados com FHA 200mg/kg, não foram alterados na presença do flumazenil, demonstrando que provavelmente FHA, e possivelmente as outras frações, pela semelhança em seus constituintes fitoquímicos, não exercem seus efeitos via receptor benzodiazepínico.

TABELA 6. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	ALE (cont./min)	Inibição (%)	Rearing (cont./min)	Inibição (%)	Grooming (cont./min)	Inibição (%)
Via oral							
Controle I	-	59,6 ± 2,41 (29)	-	7,00 ± 0,89 (17)	-	6,62 ± 0,82 (16)	-
FA	100	47,0 ± 1,26 (15)**	21,1	3,54 ± 0,31 (15)**	49,4	2,40 ± 0,34 (15)***	63,7
FA	200	34,9 ± 2,18 (15)***	41,4	3,00 ± 0,42 (15)***	57,1	2,40 ± 0,27 (15)***	63,7
Via intraperitoneal							
Controle II	-	66,0 ± 2,28 (30)	-	10,75 ± 1,19 (12)	-	3,64 ± 0,86 (14)	-
FA	100	29,2 ± 2,28 (30)***	55,8	0,20 ± 0,16 (20)***	98,1	1,05 ± 0,14 (20)***	71,2
FA	200	33,9 ± 1,90 (30)***	48,6	0,95 ± 0,36 (20)***	91,2	1,00 ± 0,11 (20)***	72,5
Diazepam	2	24,3 ± 7,60 (07)***	63,2	0,00 ± 0,00 (07)***	100,0	1,12 ± 0,29 (07)***	69,2

Os valores representam a média ± E.P.M. do número de travessias, *rearing* e *grooming*. O número de animais está representado entre parênteses. **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 7. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	ALE (cont./min)	Inibição (%)	Rearing (cont./min)	Inibição (%)	Grooming (cont./min)	Inibição (%)
Via oral							
Controle I	-	59,6 ± 2,41 (29)	-	7,00 ± 0,89 (17)	-	6,62 ± 0,82 (16)	-
FH	100	37,1 ± 1,92 (10)***	37,8	14,27 ± 1,82 (10)***	-	3,40 ± 0,43 (10)***	48,6
FH	200	34,1 ± 1,74 (10)***	42,8	15,55 ± 1,25 (10)***	-	1,20 ± 0,36 (10)***	81,9
Via intraperitoneal							
Controle II	-	66,0 ± 2,28 (30)	-	10,75 ± 1,19 (12)	-	3,64 ± 0,86 (14)	-
FH	100	40,0 ± 4,21 (10)***	39,4	18,66 ± 3,15 (10)**	-	1,50 ± 0,54 (10)***	58,8
FH	200	29,9 ± 2,47 (10)***	54,7	7,71 ± 1,57 (10)	-	1,89 ± 0,51 (10)***	48,1
Diazepam	2	24,3 ± 7,60 (07)***	63,2	0,00 ± 0,00 (07)***	100,0	1,12 ± 0,29 (07)***	69,2

Os valores representam a média ± E.P.M do número de travessias, *rearing* e *grooming*. O número de animais está representado entre parênteses. **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 8. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L., flumazenil e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	ALE (cont./min)	Inibição (%)	Rearing (cont./min)	Inibição (%)	Grooming (cont./min)	Inibição (%)
Via oral							
Controle I	-	59,6 ± 2,41 (29)	-	7,00 ± 0,89 (17)	-	6,62 ± 0,82 (16)	-
FHA	100	40,2 ± 2,76 (17)***	32,6	2,40 ± 0,45 (13)***	65,7	3,53 ± 0,52 (15)***	46,7
FHA	200	44,1 ± 4,26 (09)**	26,0	2,40 ± 0,54 (10)***	65,7	2,60 ± 0,21 (15)***	60,7
Via intraperitoneal							
Controle II	-	66,0 ± 2,28 (30)	-	10,75 ± 1,19 (12)	-	3,64 ± 0,86 (14)	-
FHA	100	34,3 ± 2,59 (15)***	48,0	5,75 ± 0,41 (08)**	46,5	2,14 ± 0,91 (07)	-
FHA	200	24,2 ± 2,27 (17)***	63,3	5,40 ± 0,53 (08)**	49,8	0,80 ± 0,36 (10)***	78,0
Flumazenil	2,5	53,7 ± 1,98 (06)	-	12,33 ± 0,33 (06)	-	3,00 ± 0,52 (06)	-
Flumazenil + FHA	2,5 200	21,9 ± 2,58 (10)***	66,8	1,40 ± 0,58 (10)***	87,0	0,40 ± 0,40 (10)***	89,0
Diazepam	2	24,3 ± 7,60 (07)***	63,2	0,00 ± 0,00 (07)***	100,0	1,12 ± 0,29 (07)***	69,2

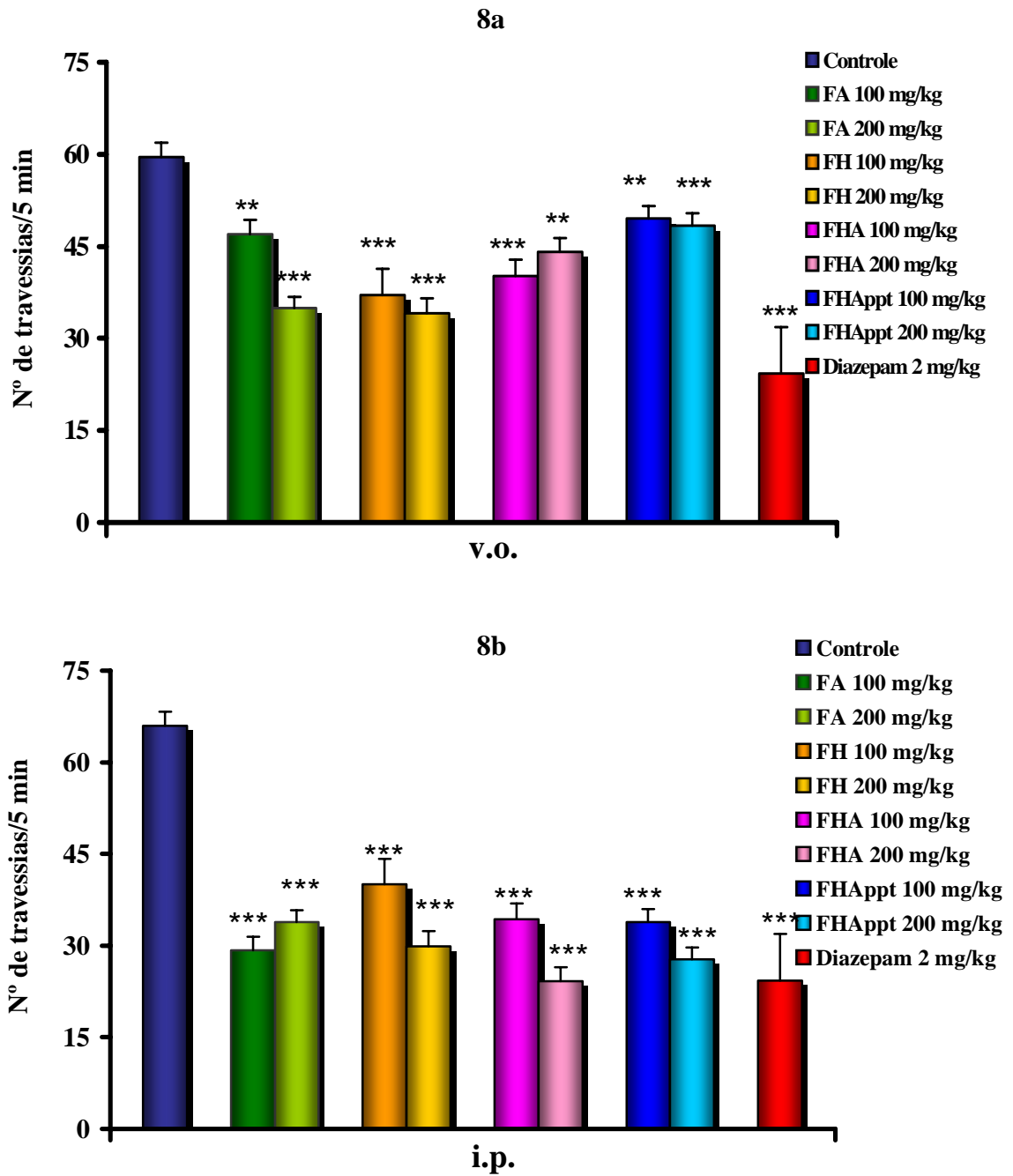
Os valores representam a média ± E.P.M do número de travessias, *rearing* e *grooming*. O número de animais está representado entre parênteses. **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 9. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	ALE (cont./min)	Inibição (%)	Rearing (cont./min)	Inibição (%)	Grooming (cont./min)	Inibição (%)
Via oral							
Controle I	-	59,6 ± 2,41 (29)	-	7,00 ± 0,89 (17)	-	6,62 ± 0,82 (16)	-
FHAppt	100	49,5 ± 1,87 (18)**	17,0	3,94 ± 0,33 (18)**	43,7	1,20 ± 0,20 (10)***	81,9
FHAppt	200	48,4 ± 1,56 (22)***	18,8	3,29 ± 0,43 (21)***	53,0	1,50 ± 0,27 (10)***	77,3
Via intraperitoneal							
Controle II	-	66,0 ± 2,28 (30)	-	10,75 ± 1,19 (12)	-	3,64 ± 0,86 (14)	-
FHAppt	100	33,9 ± 2,04 (30)***	48,6	1,39 ± 0,39 (08)***	87,1	1,13 ± 0,18 (15)***	69,0
FHAppt	200	27,8 ± 1,94 (30)***	57,9	1,07 ± 0,32 (08)***	90,1	0,78 ± 0,15 (14)***	78,6
Diazepam	2	24,3 ± 7,60 (07)***	63,2	0,00 ± 0,00 (07)***	100,0	1,12 ± 0,29 (07)***	69,2

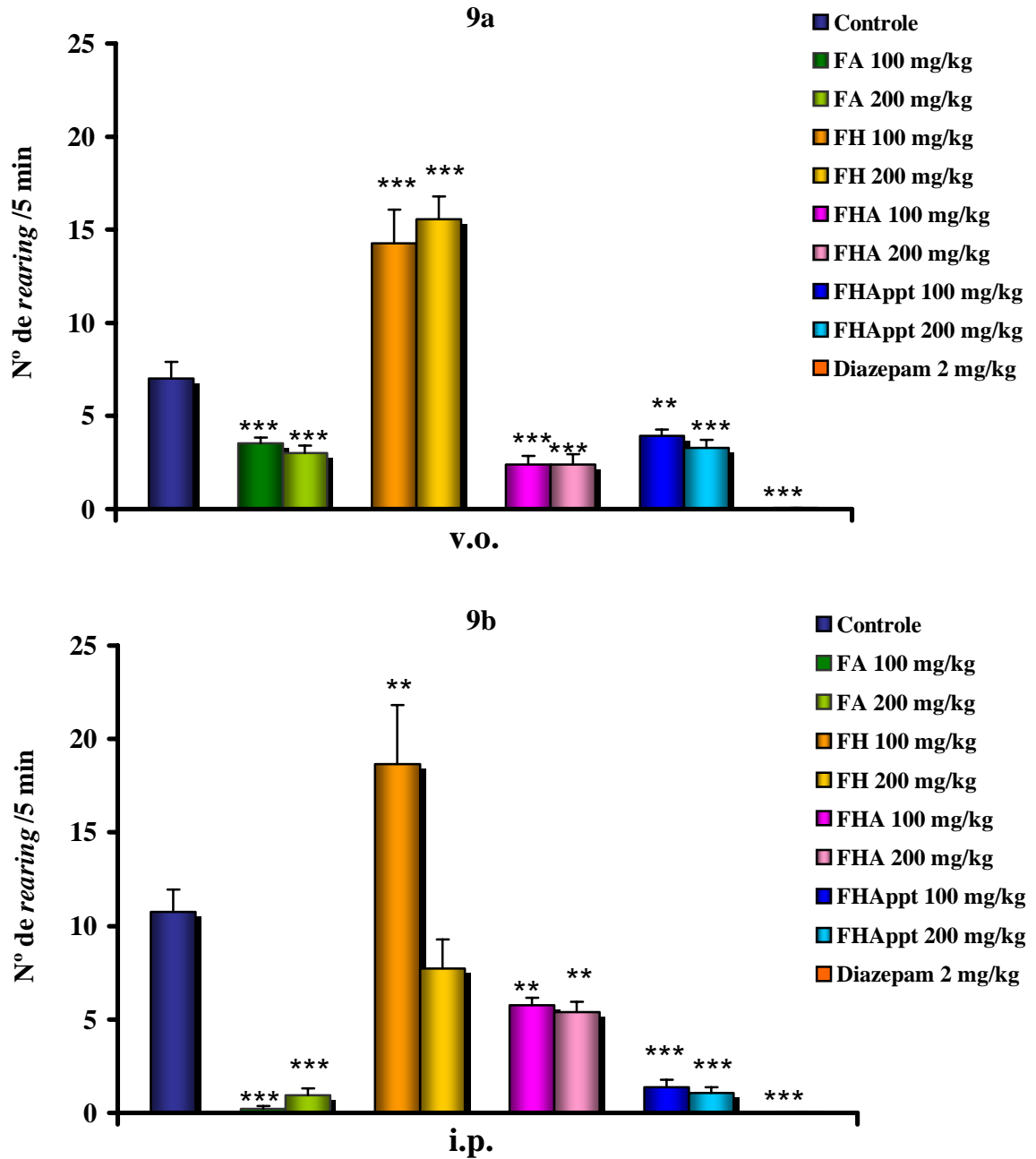
Os valores representam a média ± E.P.M do número de travessias, *rearing* e *grooming*. O número de animais está representado entre parênteses. **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 8. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto (ALE) em camundongos.



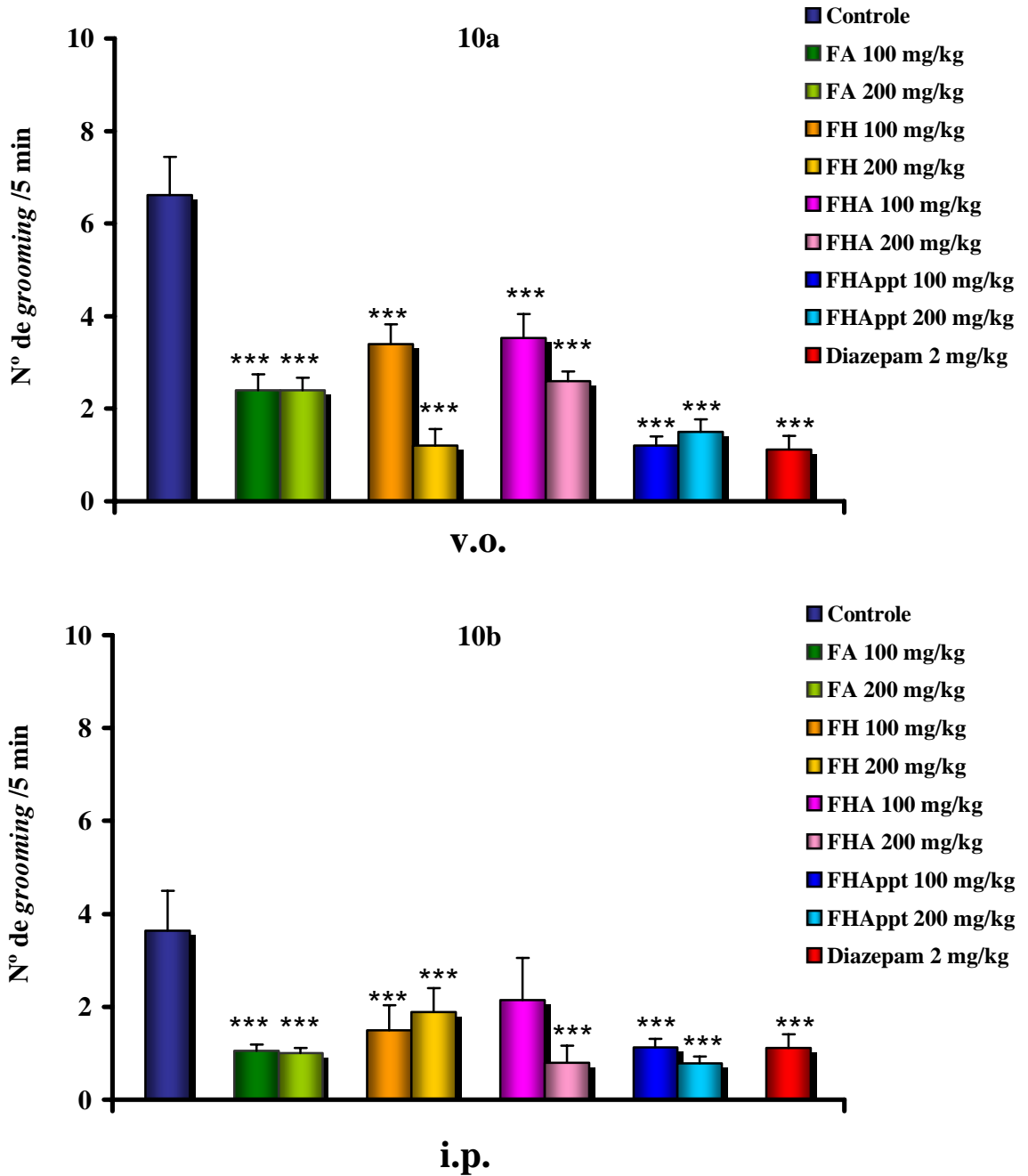
Os valores das figuras **8a** e **8b** representam a média \pm E.P.M do número de travessias (5 min.). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 9. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto (*rearing*) em camundongos.



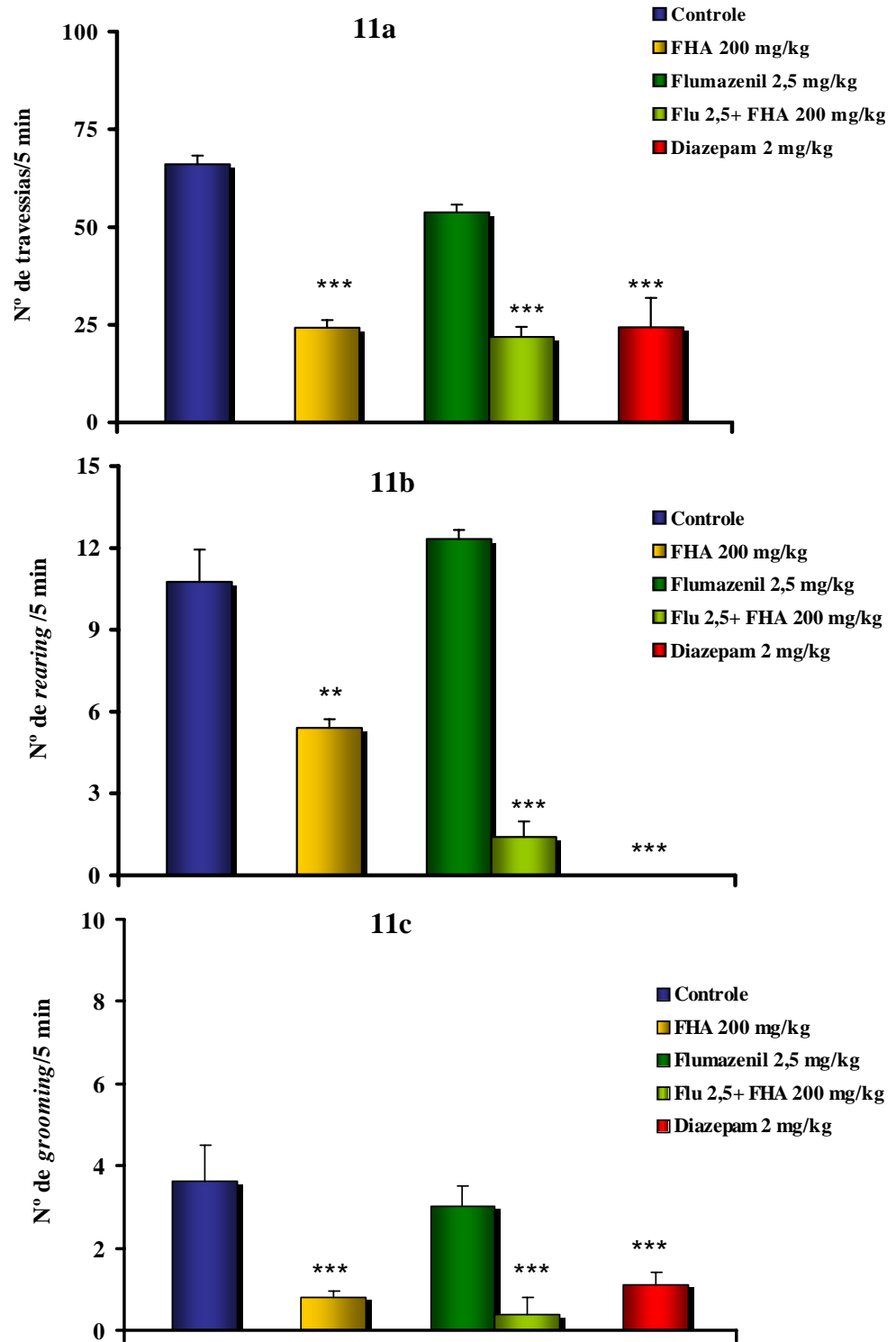
Os valores das figuras **9a** e **9b** representam a média \pm E.P.M. do número de *rearing* (5 min). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 10. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do campo aberto (*grooming*) em camundongos.



Os valores das figuras **10a** e **10b** representam a média \pm E.P.M. do número de *grooming* (5 min). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 11. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L., flumazenil e diazepam, via intraperitoneal, no teste do campo aberto em camundongos.



Os valores das figuras **11a**, **11b** e **11c** representam a média \pm E.P.M. do número de travessias, *rearing* e *grooming* (5min.). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4.2. Teste do *rota rod*

Os animais tratados, via oral e intraperitoneal, com as frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. não apresentaram alterações significativas no tempo de permanência na barra, em segundos, no teste do *rota rod*. Os animais tratados com FA 100 e 200 mg/kg apresentaram um tempo de permanência na barra de 100: $51,7 \pm 2,07$; 200: $53,4 \pm 2,03$ (v.o.) e 100: $50,9 \pm 3,65$; 200: $55,6 \pm 2,55$ (i.p.), enquanto que os grupos controle apresentaram um tempo de permanência de $57,5 \pm 0,65$ e $55,0 \pm 0,63$ (v.o. e i.p., respectivamente) (**Tabela 10**).

Os animais tratados com FH 100 e 200 mg/kg, apresentaram um tempo de permanência de 100: $59,4 \pm 0,22$; 200: $59,4 \pm 0,38$ (v.o.) e 100: $56,6 \pm 2,09$; 200: $56,9 \pm 1,72$ (i.p.) (**Tabela 11**).

O tempo de permanência de FHA, nas mesmas doses, foi de 100: $54,0 \pm 1,85$; 200: $54,2 \pm 2,17$ (v.o.) e 100: $51,4 \pm 2,41$; 200: $57,3 \pm 0,67$ (i.p.) (**Tabela 12**), enquanto que o tratamento com FHAppt (100 e 200 mg/kg) apresentou um tempo de permanência de 100: $51,6 \pm 2,99$; 200: $52,2 \pm 2,76$ (v.o.) e 100: $54,1 \pm 0,69$; 200: $55,3 \pm 0,57$ (i.p.). Os animais tratados com diazepam (2 mg/kg, i.p.) apresentaram uma diminuição no tempo de permanência na barra de $35,3 \pm 6,68$ (**Tabela 13**).

A ação relaxante muscular visualizada nos resultados obtidos com o diazepam, neste teste, não foi observada com as frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea*.

TABELA 10. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do *rota rod* em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de permanência (s)
Via oral		
Controle I	-	57,5 ± 0,65 (20)
FA	100	51,7 ± 2,07 (10)
FA	200	53,4 ± 2,03 (10)
Via intraperitoneal		
Controle II	-	55,0 ± 0,63 (22)
FA	100	50,9 ± 3,65 (10)
FA	200	55,6 ± 2,55 (10)
Diazepam	2	35,3 ± 6,68 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de permanência na barra. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 11. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do *rota rod* em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de permanência (s)
Via oral		
Controle I	-	57,5 ± 0,65 (20)
FH	100	59,4 ± 0,22 (14)
FH	200	59,4 ± 0,38 (14)
Via intraperitoneal		
Controle II	-	55,0 ± 0,63 (22)
FH	100	56,6 ± 2,09 (10)
FH	200	56,9 ± 1,72 (10)
Diazepam	2	35,3 ± 6,68 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de permanência na barra. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 12. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do *rota rod* em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de permanência (s)
Via oral		
Controle I	-	57,5 ± 0,65 (20)
FHA	100	54,0 ± 1,85 (10)
FHA	200	54,2 ± 2,17 (15)
Via intraperitoneal		
Controle II	-	55,0 ± 0,63 (22)
FHA	100	51,4 ± 2,41 (20)
FHA	200	57,3 ± 0,67 (19)
Diazepam	2	35,3 ± 6,68 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de permanência na barra. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 13. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do *rota rod* em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de permanência (s)
Via oral		
Controle I	-	57,5 ± 0,65 (20)
FHAppt	100	51,6 ± 2,99 (10)
FHAppt	200	52,2 ± 2,76 (10)
Via intraperitoneal		
Controle II	-	55,0 ± 0,63 (22)
FHAppt	100	54,1 ± 0,69 (17)
FHAppt	200	55,3 ± 0,57 (12)
Diazepam	2	35,3 ± 6,68 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de permanência na barra. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4.3. Teste do labirinto em cruz elevado

Neste modelo, FA 100 e 200 mg/kg, v.o. e i.p., reduziram de maneira significativa o tempo de permanência nos braços abertos (TPBA; 100: $70,6 \pm 5,05$; 200: $57,9 \pm 6,65$ e 100: $77,3 \pm 10,40$; 200: $76,6 \pm 13,21$) em 36,5, 47,9, 35,5 e 36,1 %, respectivamente, em relação aos controles (I: $111,2 \pm 3,14$ e II: $119,9 \pm 6,56$), e FA 100 mg/kg, v.o. ($147,1 \pm 9,65$) não aumentou o tempo de permanência nos braços fechados, comparada ao controle I ($133,1 \pm 9,11$). FA (100 e 200 mg/kg, v.o.) alterou o número de entrada nos braços abertos (NEBA; 100: $4,00 \pm 0,54$ e 200: $3,07 \pm 0,74$) em 33,9 e 49,3 %, de acordo com o controle I ($6,05 \pm 0,73$) (**Tabela 14; Figuras 12 e 13**).

No tratamento com FH 100 e 200 mg/kg, i.p., foi observado uma diminuição significativa nos seguintes parâmetros: TPBA (100: $80,3 \pm 18,15$ e 200: $82,0 \pm 16,50$) de 33,0 e 31,6 %, respectivamente, e NEBA (100: $3,5 \pm 0,50$ e 200: $3,5 \pm 0,33$) de 38,6 % em cada dose, quando comparada ao controle II (TPBA: $119,9 \pm 6,56$ e NEBA: $5,70 \pm 0,36$). No entanto, nas mesmas doses e via de administração, foi observado um aumento do TPBF (100: $189,1 \pm 16,01$; 200: $189,6 \pm 13,77$; controle II: $123,8 \pm 6,31$) (**Tabela 15; Figuras 12 e 13**).

FHA 100 e 200 mg/kg, i.p. (100: $91,2 \pm 9,79$ e 200: $78,9 \pm 8,54$), apresentaram uma diminuição no TPBA de 23,9 e 34,2 %, respectivamente. Entretanto, FHA 100 e 200 mg/kg, i.p. (100: $161,6 \pm 11,11$ e 200: $170,8 \pm 8,86$), aumentaram o TPBF (**Tabela 16; Figuras 12 e 13**).

FHAppt 200 mg/kg, i.p., diminuiu de maneira significativa o TPBA ($45,8 \pm 8,41$) em 61,8 % e o NEBA ($2,80 \pm 0,55$) em 50,9 %, enquanto aumentou o TPBF ($223,6 \pm 11,37$). O tratamento com diazepam (1 mg/kg, i.p.) aumentou significativamente o NEBA e o TPBA em 64,6 e 39,3 %, quando comparado ao grupo controle, confirmando seu efeito ansiolítico (**Tabela 17; Figuras 12 e 13**).

TABELA 14. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste de labirinto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	NEBA	NEBF	TPBA	TPBF
Via oral					
Controle I	-	6,05 ± 0,73 (20)	6,90 ± 0,65 (20)	111,2 ± 3,14 (20)	133,1 ± 9,11 (20)
FA	100	4,00 ± 0,54 (10)*	6,60 ± 0,67 (10)	70,6 ± 5,05 (10)*	147,1 ± 9,65 (10)
FA	200	3,07 ± 0,74 (10)**	7,00 ± 0,76 (10)	57,9 ± 6,65 (10)**	179,1 ± 9,92 (10)**
Via intraperitoneal					
Controle II	-	5,70 ± 0,36 (30)	6,66 ± 0,30 (30)	119,9 ± 6,56 (30)	123,8 ± 6,31 (30)
FA	100	4,90 ± 0,61 (10)	7,50 ± 0,81 (10)	77,3 ± 10,40 (10)**	163,9 ± 8,59 (10)**
FA	200	4,60 ± 0,76 (10)	5,40 ± 0,79 (10)	76,6 ± 13,21 (10)**	151,6 ± 11,54 (10)*
Diazepam	1	9,38 ± 1,07 (08)**	7,12 ± 0,89 (08)	167,0 ± 15,71 (08)***	88,5 ± 12,86 (08)*

Os valores representam a média ± E.P.M. do nº de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF) e do tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e fechados (TPBF). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 15. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste de labirinto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	NEBA	NEBF	TPBA	TPBF
Via oral					
Controle I	-	6,05 ± 0,73 (20)	6,90 ± 0,65 (20)	111,2 ± 3,14 (20)	133,1 ± 9,11 (20)
FH	100	6,86 ± 0,54 (14)	7,71 ± 0,75 (14)	127,8 ± 9,03 (14)	133,1 ± 8,15 (14)
FH	200	6,29 ± 0,74 (14)	6,36 ± 0,77 (14)	130,9 ± 8,77 (14)	118,7 ± 10,83 (14)
Via intraperitoneal					
Controle II	-	5,70 ± 0,36 (30)	6,66 ± 0,30 (30)	119,9 ± 6,56 (30)	123,8 ± 6,31 (30)
FH	100	3,50 ± 0,50 (10)**	7,25 ± 0,59 (10)	80,3 ± 18,15 (10)*	189,1 ± 16,01 (10)**
FH	200	3,50 ± 0,33 (10)**	6,50 ± 0,73 (10)	82,0 ± 16,50 (10)*	189,6 ± 13,77 (10)**
Diazepam	1	9,38 ± 1,07 (08)**	7,12 ± 0,89 (08)	167,0 ± 15,71 (08)***	88,5 ± 12,86 (08)*

Os valores representam a média ± E.P.M. do nº de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF) e do tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e fechados (TPBF). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 16. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste de labirinto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	NEBA	NEBF	TPBA	TPBF
Via oral					
Controle I	-	6,05 ± 0,73 (20)	6,90 ± 0,65 (20)	111,2 ± 3,14 (20)	133,1 ± 9,11 (20)
FHA	100	7,20 ± 0,88 (10)	5,60 ± 0,53 (10)	111,7 ± 10,15 (10)	125,7 ± 10,58 (10)
FHA	200	7,75 ± 0,66 (12)	7,08 ± 0,26 (12)	111,6 ± 13,30 (12)	139,3 ± 8,53 (12)
Via intraperitoneal					
Controle II	-	5,70 ± 0,36 (30)	6,66 ± 0,30 (30)	119,9 ± 6,56 (30)	123,8 ± 6,31 (30)
FHA	100	5,00 ± 0,46 (20)	6,10 ± 0,42 (20)	91,2 ± 9,79 (20)*	161,6 ± 11,11 (20)**
FHA	200	4,30 ± 0,44 (20)	6,80 ± 0,51 (20)	78,9 ± 8,54 (20)**	170,8 ± 8,86 (20)**
Diazepam	1	9,38 ± 1,07 (08)**	7,12 ± 0,89 (08)	167,0 ± 15,71 (08)***	88,5 ± 12,86 (08)*

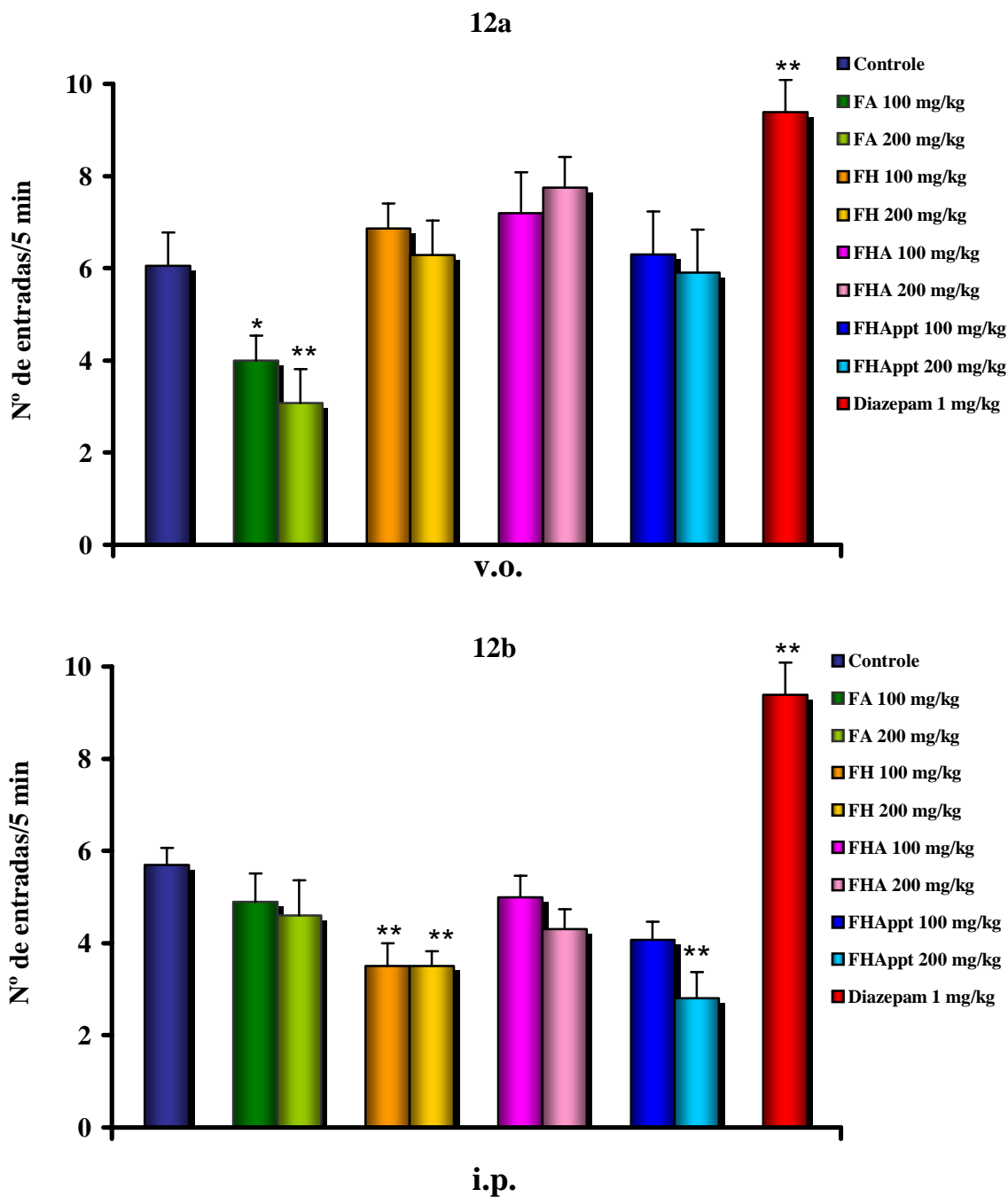
Os valores representam a média ± E.P.M. do nº de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF) e do tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e fechados (TPBF). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 17. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste de labirinto em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	NEBA	NEBF	TPBA	TPBF
Via oral					
Controle I	-	6,05 ± 0,73 (20)	6,90 ± 0,65 (20)	111,2 ± 3,14 (20)	133,1 ± 9,11 (20)
FHAppt	100	6,30 ± 0,93 (10)	7,70 ± 0,67 (10)	114,5 ± 10,59 (10)	133,0 ± 7,45 (10)
FHAppt	200	5,90 ± 0,94 (10)	6,00 ± 0,84 (10)	112,2 ± 17,13 (10)	130,8 ± 14,11 (10)
Via intraperitoneal					
Controle II	-	5,70 ± 0,36 (30)	6,66 ± 0,30 (30)	119,9 ± 6,56 (30)	123,8 ± 6,31 (30)
FHAppt	100	4,07 ± 0,39 (10)	5,17 ± 0,52 (10)	111,5 ± 10,94 (10)	110,8 ± 8,99 (10)
FHAppt	200	2,80 ± 0,55 (10)**	5,70 ± 1,17 (10)	45,8 ± 8,41 (10)***	223,6 ± 11,37 (10)***
Diazepam	1	9,38 ± 1,07 (08)**	7,12 ± 0,89 (08)	167,0 ± 15,71 (08)***	88,5 ± 12,86 (08)*

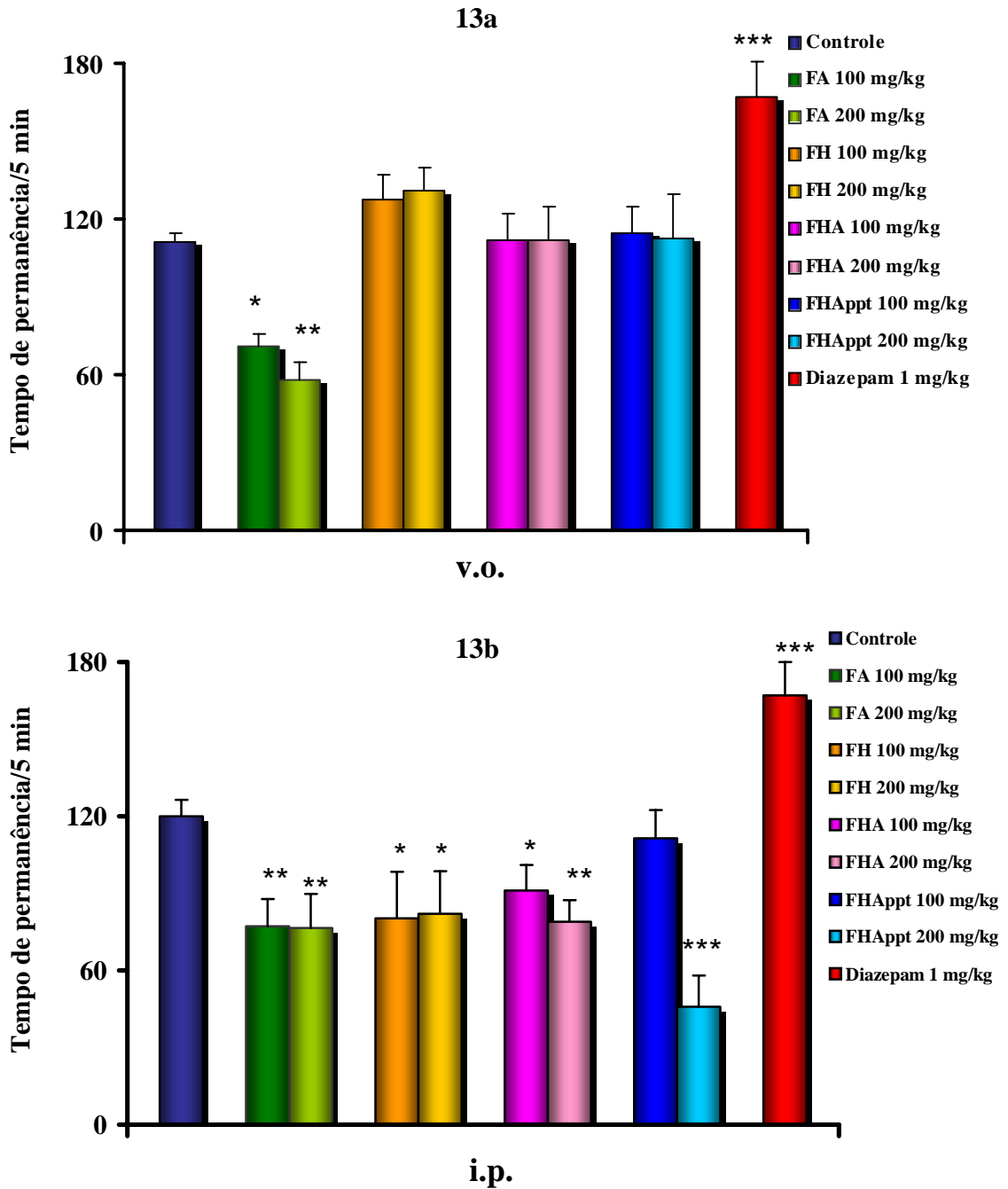
Os valores representam a média ± E.P.M. do nº de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF) e do tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) e fechados (TPBF). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 12. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do labirinto (NEBA) em camundongos.



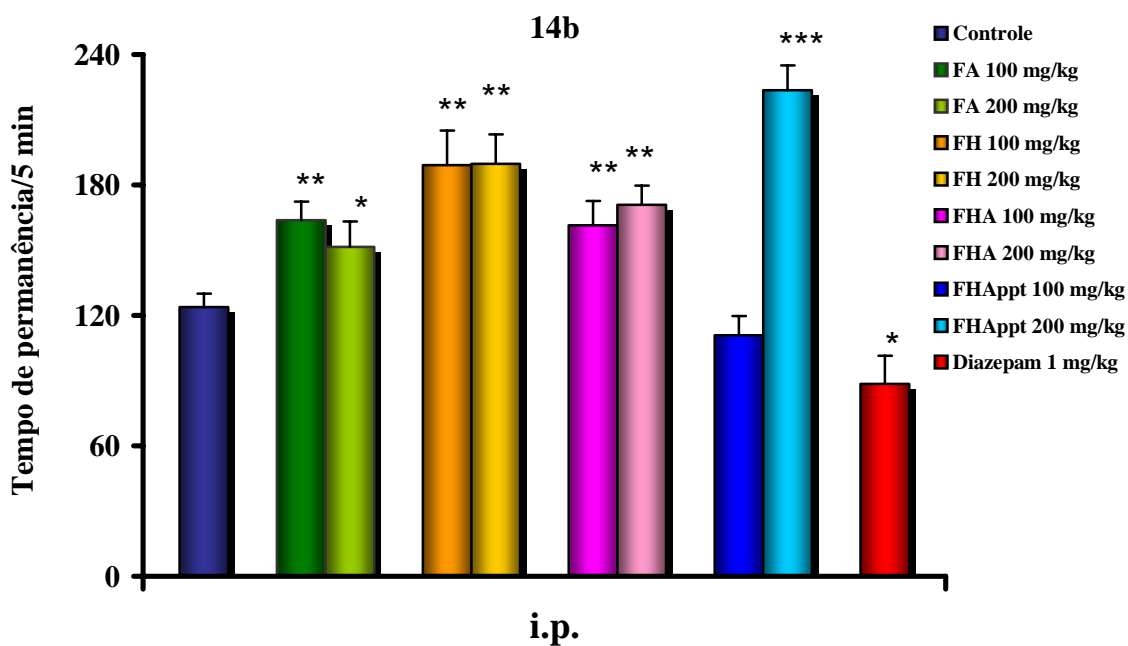
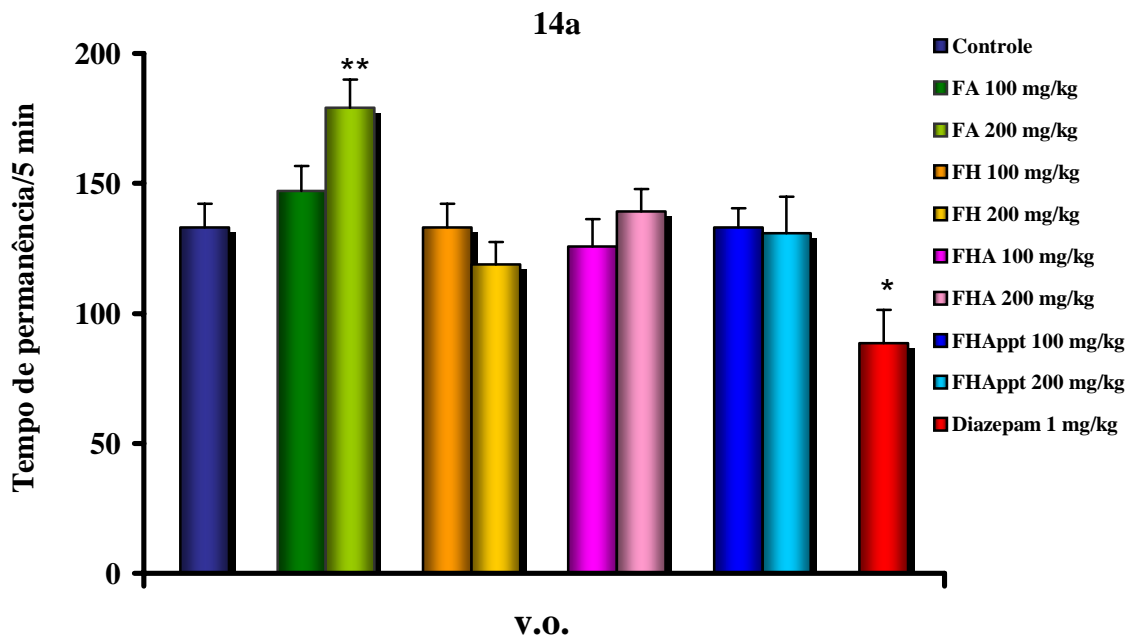
Os valores das figuras **12a** e **12b** representam a média \pm E.P.M. do nº de entradas nos braços abertos (NEBA). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 13. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do labirinto (TPBA) em camundongos.



Os valores das figuras **13a** e **13b** representam a média \pm E.P.M. do tempo de permanência nos braços abertos (TPBA). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 14. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no teste do labirinto (TPBF) em camundongos.



Os valores das figuras 14a e 14b representam a média \pm E.P.M. do tempo de permanência nos braços fechados (TPBF). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4.4. Teste do tempo de sono induzido por pentobarbital

Neste teste, foram observados dois parâmetros: a latência do sono (LS), em segundos e a duração do sono (DS), em minutos. Após a administração intraperitoneal de FA 100 ($222,8 \pm 13,32$) e 200 mg/kg ($206,1 \pm 15,66$), foi registrada uma redução significativa na latência do sono de 21,1 e 27,0 %, em relação ao controle (II: $282,5 \pm 12,82$), e em FA 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $97,5 \pm 4,75$ e 200: $85,9 \pm 5,73$) e i.p. (100: $64,7 \pm 2,77$ e 200: $56,1 \pm 2,81$), a duração do sono aumentou em 134,9, 107,0, 66,8 e 44,6 %, respectivamente, quando comparada aos controles (I: $41,5 \pm 4,33$ e II: $38,8 \pm 1,57$) (**Tabela 18; Figuras 15 e 16**).

FH 100 e 200mg/kg, v.o. (100: $197,9 \pm 11,03$ e 200: $215,2 \pm 12,91$) e i.p.(100: $176,5 \pm 8,75$ e 200: $200,9 \pm 8,41$), apresentaram uma redução de maneira significativa na latência do sono de 21,1, 14,2, 37,5 e 28,9 %, respectivamente, e um aumento na duração do sono (v.o.=100: $73,0 \pm 3,19$; 200: $89,8 \pm 5,72$ e i.p.=100: $65,5 \pm 3,90$; 200: $85,1 \pm 3,93$) de 75,9, 116,4, 68,8 e 119,3 %, respectivamente, em relação aos grupos controle (LS= I: $250,8 \pm 9,31$ e II: $282,5 \pm 12,82$; DS= I: $41,5 \pm 4,33$ e II: $38,8 \pm 1,57$) (**Tabela 19; Figuras 15 e 16**).

FHA (100 e 200 mg/kg), no tratamento oral e intraperitoneal, antes da injeção de pentobarbital, resultou em uma diminuição significativa na latência do sono (v.o.=100: $208,0 \pm 14,93$; 200: $188,1 \pm 6,91$ e i.p.=100: $235,1 \pm 17,24$; 200: $188,2 \pm 11,10$) em 17,1, 25,0, 16,8 e 33,4 % e um prolongamento da duração do sono (v.o.=100: $101,9 \pm 16,13$; 200: $103,2 \pm 6,65$ e i.p.=100: $59,1 \pm 2,70$; 200: $51,7 \pm 2,39$) em 145,5, 138,8, 52,3 e 33,2 %, respectivamente, comparada com os controles (LS= I: $250,8 \pm 9,31$ e II: $282,5 \pm 12,82$; DS= I: $41,5 \pm 4,33$ e II: $38,8 \pm 1,57$) (**Tabela 20; Figuras 15 e 16**).

FHApnt, nas duas doses utilizadas e vias de administração correspondentes, diminuiu a latência de sono (v.o.=100: $218,2 \pm 7,81$; 200: $215,9 \pm 6,62$ e i.p.=100: $213,1 \pm 11,80$; 200: $193,8 \pm 12,15$) em 13,0, 13,9, 24,6 e 31,4 % e prolongou a duração do sono (v.o.=100: $66,4 \pm 2,66$; 200: $60,9 \pm 4,17$ e i.p.=100: $59,7 \pm 3,83$; 200: $56,6 \pm 2,17$) em 60,0, 46,7, 53,9 e 45,9 %, respectivamente (**Tabela 21; Figuras 15 e 16**).

O efeito observado com o grupo tratado com diazepam (1 mg/kg, i.p.), foi semelhante ao das frações, ou seja, reduziu a latência de sono ($182,6 \pm 8,66$) em 35,4 % e

prolongou a duração do sono ($79,5 \pm 5,68$) em 104,9 %, respectivamente, com relação aos controles (LS= II: $282,5 \pm 12,82$; DS= II: $38,8 \pm 1,57$) (**Tabelas 18, 19, 20 e 21; Figuras 15 e 16**).

O efeito inibitório produzido por FH e FHA, na latência de sono e o prolongamento da duração do sono, foi maior que o diazepam, portanto para investigar se o mecanismo de ação de FHA (200 mg/kg, i.p.), poderia ser mediado via receptores benzodiazepínicos, flumazenil 2,5 mg/kg, i.p., foi pré-administrado com a fração, sendo observado a latência do sono (Flu + FHA 200: $213,9 \pm 6,19$) e a duração do sono (Flu + FHA 200: $73,9 \pm 2,49$). Os parâmetros observados quando comparados ao FHA (LS: $188,2 \pm 11,10$ e DS: $51,7 \pm 2,39$), não apresentaram diferença significativa. O flumazenil sozinho não alterou os parâmetros observados (LS: $286,7 \pm 14,26$ e DS: $34,8 \pm 4,79$) (**Tabela 20; Figura 17**).

Os parâmetros observados com FHA 200mg/kg, não foram alterados na presença do flumazenil, demonstrando que FHA, e possivelmente as outras frações, pela semelhança em seus constituintes fitoquímicos, não exercem o efeito sedativo via receptor benzodiazepínico.

TABELA 18. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência do sono (s)	Duração do sono (min)
Via oral			
Controle I	-	250,8 ± 9,31 (20)	41,5 ± 4,33 (20)
FA	100	285,3 ± 5,17 (15)**	97,5 ± 4,75 (15)***
FA	200	277,5 ± 8,41 (15)*	85,9 ± 5,73 (15)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	282,5 ± 12,82 (15)	38,8 ± 1,57 (15)
FA	100	222,8 ± 13,32 (15)**	64,7 ± 2,77 (15)***
FA	200	206,1 ± 15,66 (15)***	56,1 ± 2,81 (15)***
Diazepam	1	182,6 ± 8,66 (09)***	79,5 ± 5,68 (09)***

Os valores representam a média ± E.P.M. da latência do sono e da duração do sono. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 19. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência do sono (s)	Duração do sono (min)
Via oral			
Controle I	-	250,8 ± 9,31 (20)	41,5 ± 4,33 (20)
FH	100	197,9 ± 11,03 (10)***	73,0 ± 3,19 (10)***
FH	200	215,2 ± 12,91 (10)***	89,8 ± 5,72 (10)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	282,5 ± 12,82 (15)	38,8 ± 1,57 (15)
FH	100	176,5 ± 8,75 (15)***	65,5 ± 3,90 (15)***
FH	200	200,9 ± 8,41 (15)***	85,1 ± 3,93 (15)***
Diazepam	1	182,6 ± 8,66 (09)***	79,5 ± 5,68 (09)***

Os valores representam a média ± E.P.M. da latência do sono e da duração do sono. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 20. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L., flumazenil e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência do sono (s)	Duração do sono (min)
Via oral			
Controle I	-	250,8 ± 9,31 (20)	41,5 ± 4,33 (20)
FHA	100	208,0 ± 14,93 (10)***	101,9 ± 16,13 (10)***
FHA	200	188,1 ± 6,91 (09)***	103,2 ± 6,65 (09)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	282,5 ± 12,82 (15)	38,8 ± 1,57 (15)
FHA	100	235,1 ± 17,24 (10)*	59,1 ± 2,70 (10)***
FHA	200	188,2 ± 11,10 (10)***	51,7 ± 2,39 (10)**
Flumazenil	2,5	286,7 ± 14,26 (06)	34,8 ± 4,79 (06)
Flumazenil + FHA	2,5 200	213,9 ± 6,19 (08)**	73,9 ± 2,49 (08)***
Diazepam	1	182,6 ± 8,66 (09)***	79,5 ± 5,68 (09)***

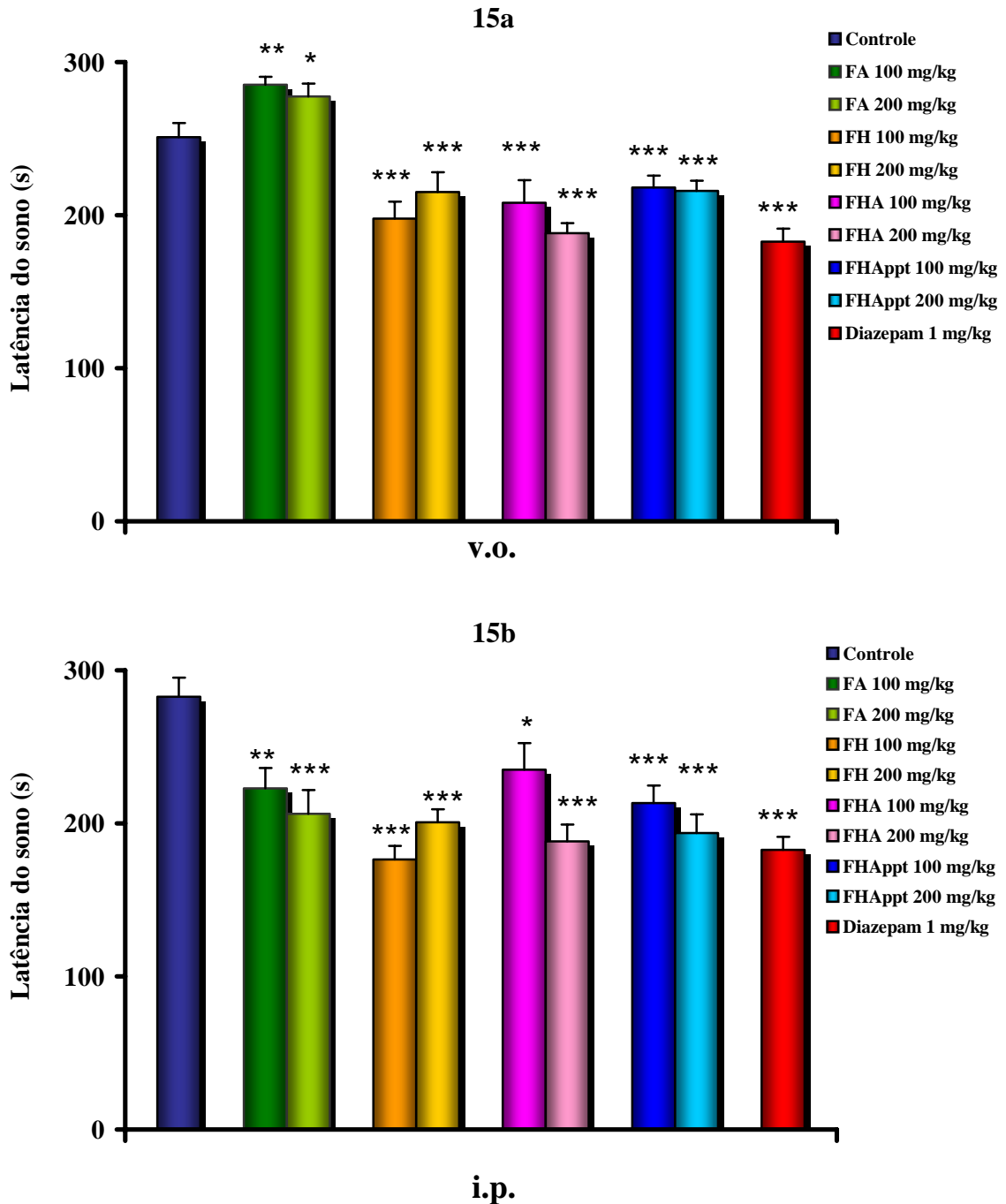
Os valores representam a média ± E.P.M. da latência do sono e da duração do sono. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 21. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência do sono (s)	Duração do sono (min)
Via oral			
Controle I	-	250,8 ± 9,31 (20)	41,5 ± 4,33 (20)
FHAppt	100	218,2 ± 7,81 (20)***	66,4 ± 2,66 (20)***
FHAppt	200	215,9 ± 6,62 (20)***	60,9 ± 4,17 (20)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	282,5 ± 12,82 (15)	38,8 ± 1,57 (15)
FHAppt	100	213,1 ± 11,80 (19)***	59,7 ± 3,83 (19)***
FHAppt	200	193,8 ± 12,15 (18)***	56,6 ± 2,17 (18)***
Diazepam	1	182,6 ± 8,66 (09)***	79,5 ± 5,68 (09)***

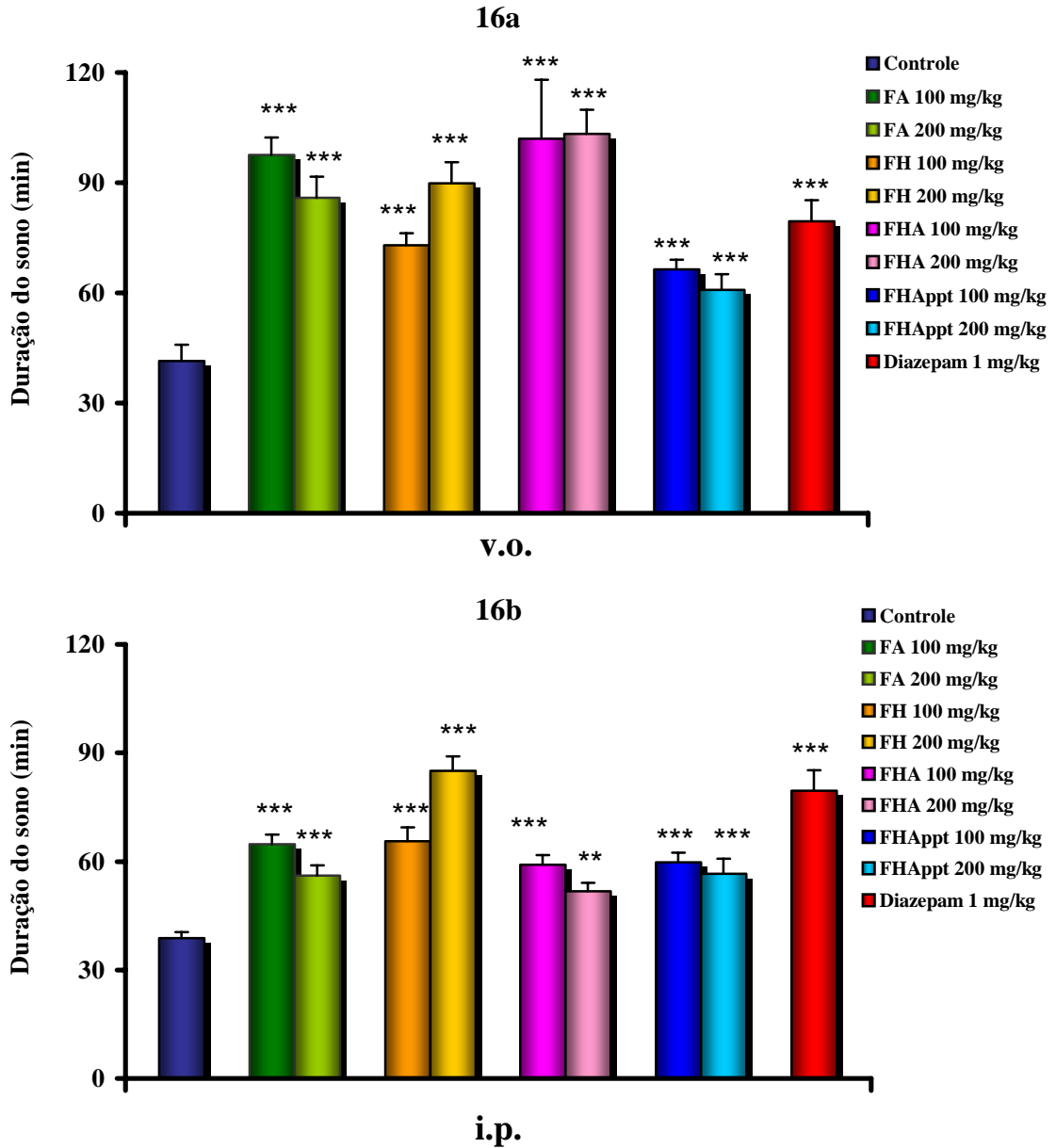
Os valores representam a média ± E.P.M. da latência do sono e da duração do sono. O número de animais está representado entre parênteses. ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 15. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital (Latência do sono) em camundongos.



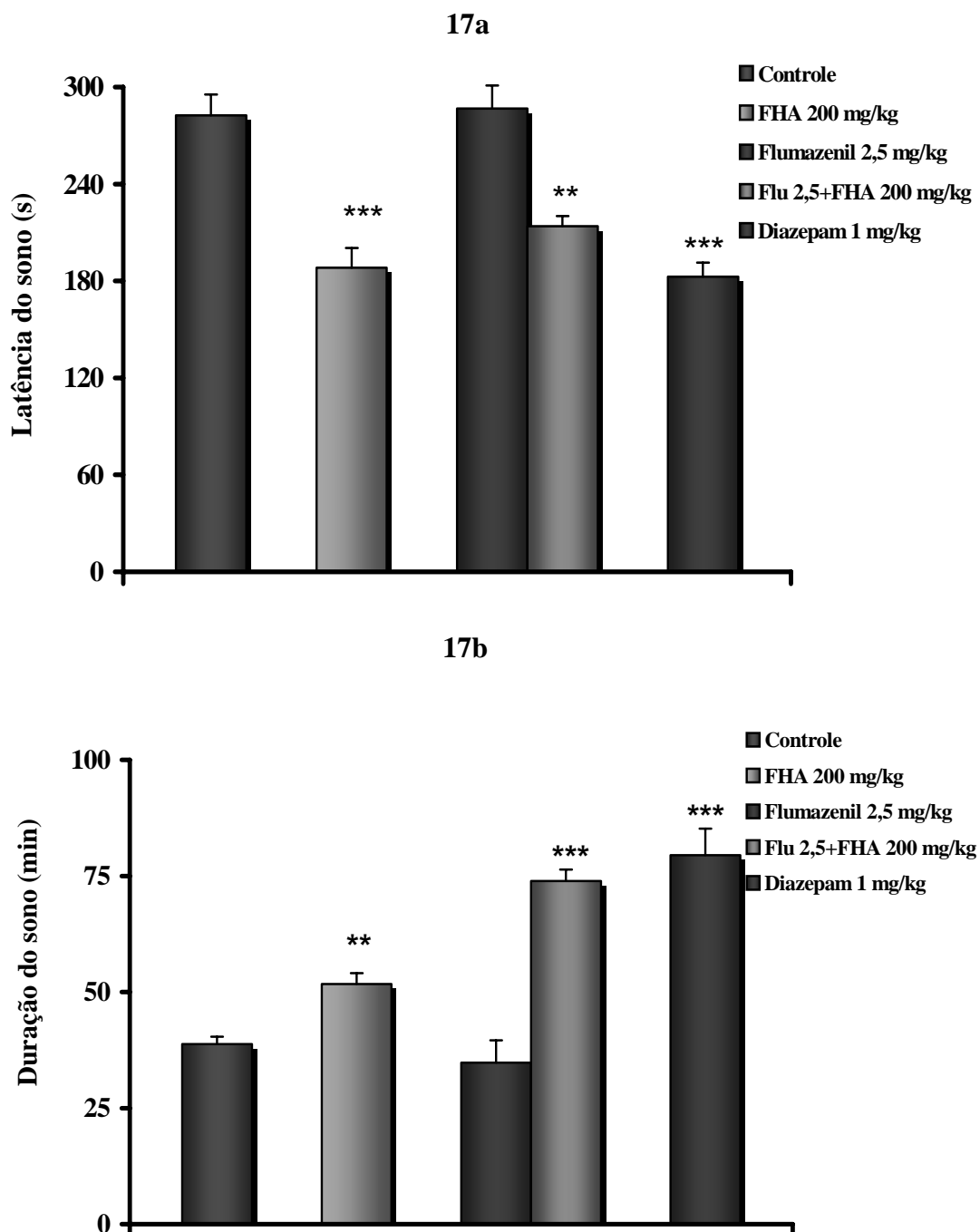
Os valores das figuras **15a** e **15b** representam a média \pm E.P.M da latência do sono (s).
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 16. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam no tempo de sono induzido por pentobarbital (Duração do sono) em camundongos.



Os valores das figuras **16a** e **16b** representam a média \pm E.P.M da duração do sono (min).
 ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 17. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L., flumazenil e diazepam, via intraperitoneal, no tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos.



Os valores das figuras **17a** e **17b** representam a média \pm E.P.M. da latência do sono (s) e da duração do sono (min). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4.5. Teste do nado forçado

No teste do nado forçado, os animais tratados com FA 100 mg/kg (i.p.= 106,2 ± 12,25), 200 mg/kg (v.o.= 104,2 ± 8,23 e i.p.= 125,9 ± 10,11) apresentaram um aumento significativo no tempo de imobilidade de 38,8, 22,4 e 64,6 %, respectivamente, em relação aos grupos controle (I: 85,1 ± 6,97 e II: 76,5 ± 5,49) (**Tabela 22; Figura 18**), enquanto que FH 100 e 200 mg/kg (v.o.= 100: 114,5 ± 10,35; 200: 133,4 ± 15,04 e i.p.= 100: 105,4 ± 12,48; 200: 104,7 ± 5,89) também promoveram de maneira significativa um aumento no tempo de imobilidade de 34,5, 56,8, 37,8 e 36,9 %, respectivamente (**Tabela 23; Figura 18**).

FHA 100 mg/kg (i.p.= 109,2 ± 13,56) e 200 mg/kg (v.o.=170,2 ± 13,91 e i.p.= 102,8 ± 11,05) promoveram um aumento no tempo de imobilidade em 42,7, 93,5 e 34,4 %, comparada com os controles (I: 85,1 ± 6,97 e II: 76,5 ± 5,49) (**Tabela 24; Figura 18**).

O tratamento com FHA_{ppt} 100 mg/kg (v.o.= 129,3 ± 14,97 e i.p.= 101,4 ± 8,69) e 200 mg/kg (v.o.= 143,1 ± 17,04) aumentou o tempo de imobilidade em 51,9, 32,5 e 68,2 %. Os animais tratados com imipramina 10 mg/kg, i.p., como esperado, diminuiu o tempo de imobilidade em 76,3 %, em relação ao controle (I: 85,1 ± 6,97 e II: 76,5 ± 5,49) (**Tabela 25; Figura 18**).

Os resultados reforçam uma ação depressora em todas as frações do tipi, estudadas neste teste, sendo a mais eficaz FHA, demonstrando um efeito contrário ao da imipramina.

TABELA 22. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no nado forçado em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de imobilidade (s)
Via oral		
Controle I	-	85,1 ± 6,97 (20)
FA	100	92,7 ± 6,81 (15)
FA	200	104,2 ± 8,23 (15)*
Via intraperitoneal		
Controle II	-	76,5 ± 5,49 (22)
FA	100	106,2 ± 12,25 (10)**
FA	200	125,9 ± 10,11 (10)***
Imipramina	10	18,1 ± 2,74 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de imobilidade. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 23. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no nado forçado em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de imobilidade (s)
Via oral		
Controle I	-	85,1 ± 6,97 (20)
FH	100	114,5 ± 10,35 (14)*
FH	200	133,4 ± 15,04 (14)**
Via intraperitoneal		
Controle II	-	76,5 ± 5,49 (22)
FH	100	105,4 ± 12,48 (10)**
FH	200	104,7 ± 5,89 (10)**
Imipramina	10	18,1 ± 2,74 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de imobilidade. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 24. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no nado forçado em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de imobilidade (s)
Via oral		
Controle I	-	85,1 ± 6,97 (20)
FHA	100	90,0 ± 8,56 (15)
FHA	200	170,2 ± 13,91 (09)***
Via intraperitoneal		
Controle II	-	76,5 ± 5,49 (22)
FHA	100	109,2 ± 13,56 (09)**
FHA	200	102,8 ± 11,05 (08)*
Imipramina	10	18,1 ± 2,74 (08)***

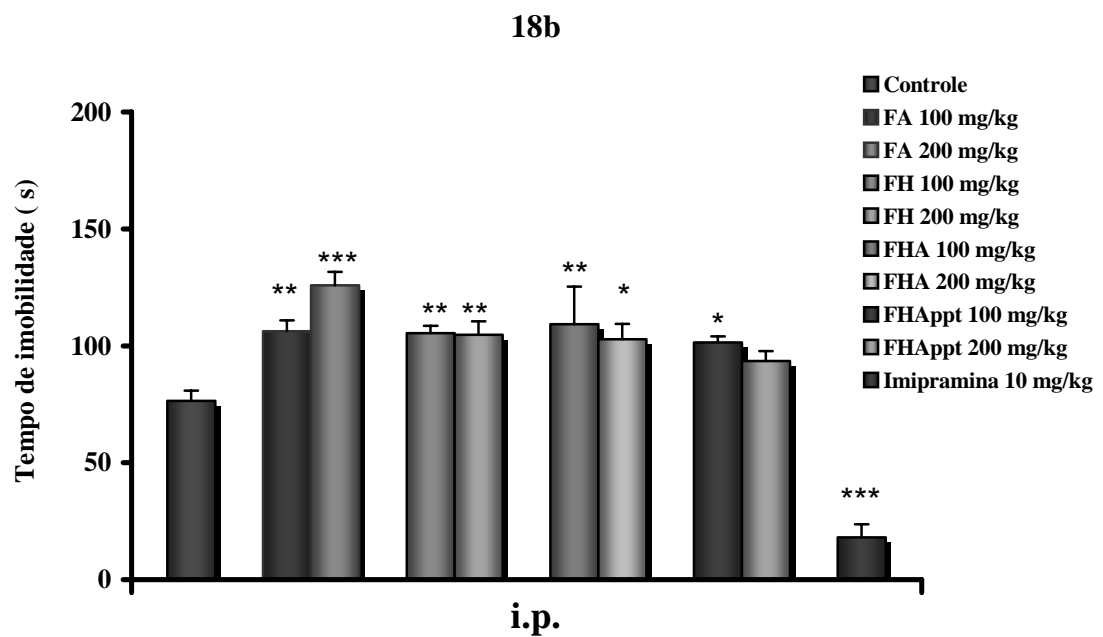
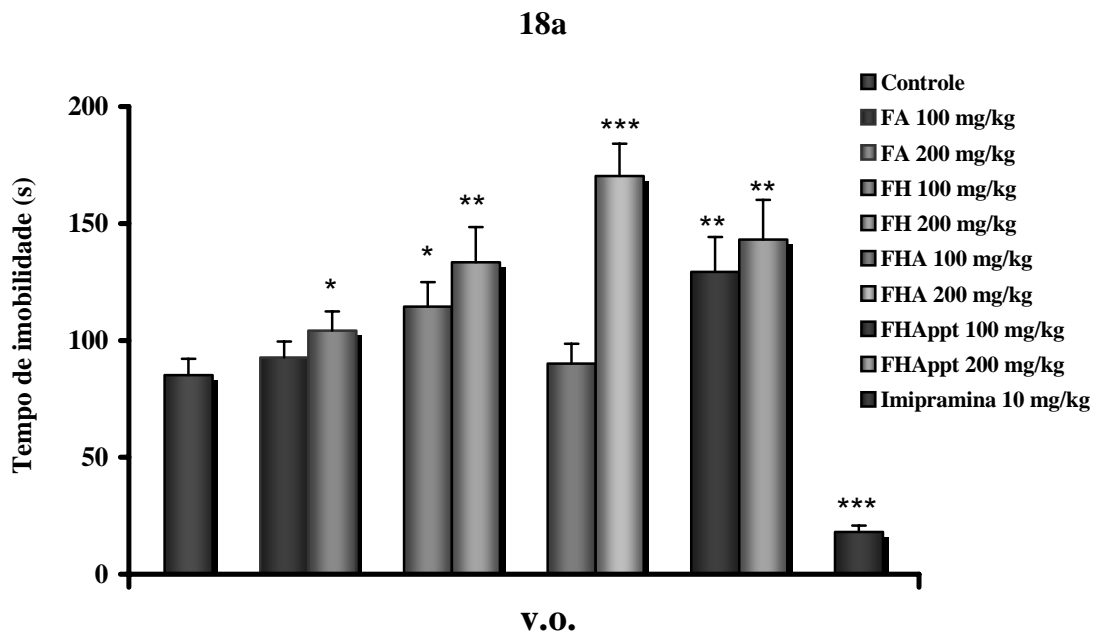
Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de imobilidade. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 25. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no nado forçado em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Tempo de imobilidade (s)
Via oral		
Controle I	-	85,1 ± 6,97 (20)
FHAppt	100	129,3 ± 14,97 (15)**
FHAppt	200	143,1 ± 17,04 (17)**
Via intraperitoneal		
Controle II	-	76,5 ± 5,49 (22)
FHAppt	100	101,4 ± 8,69 (15)*
FHAppt	200	93,5 ± 9,15 (15)
Imipramina	10	18,1 ± 2,74 (08)***

Os valores representam a média ± E.P.M. do tempo de imobilidade. O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 18. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e imipramina no teste do nado forçado em camundongos.



Os valores das figuras **18a** e **18b** representam a média \pm E.P.M do tempo de imobilidade. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

4.4.6. Teste das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ)

Os animais tratados, por via oral e intraperitoneal, com FA 100 e 200 mg/kg (v.o.= 100: $96,4 \pm 5,06$; 200: $94,9 \pm 5,19$ e i.p.= 100: $92,4 \pm 5,37$; 200: $86,3 \pm 2,98$) apresentaram alterações significativas na latência da 1ª convulsão de 39,3, 37,1, 45,1 e 35,5 %, quando comparadas aos controles (I: $69,2 \pm 2,83$ e II: $63,7 \pm 2,39$), e na latência de morte (v.o.= 100: $310,2 \pm 22,70$; 200: $325,4 \pm 15,42$ e i.p.= 100: $269,1 \pm 11,58$; 200: $382,3 \pm 37,89$) de 79,4, 88,2, 43,7 e 104,1 %, em relação aos controles (I: $172,9 \pm 11,19$; II: $187,3 \pm 16,64$) (**Tabela 26; Figuras 19 e 20**).

FH 200 mg/kg, v.o. ($93,0 \pm 11,44$) e i.p. ($86,3 \pm 11,20$), aumentaram a latência da 1ª convulsão em 34,4 e 35,5 %, respectivamente, comparadas com os controles (I: $69,2 \pm 2,83$ e II: $63,7 \pm 2,39$). A latência de morte (v.o.=100: $246,1 \pm 24,65$; 200: $254,2 \pm 24,64$ e i.p.= 100: $349,5 \pm 37,67$; 200: $474,5 \pm 65,88$) aumentou de forma significativa, nas duas doses e vias de administração, em 42,3, 47,0, 102,1 e 153,3 %, respectivamente, em relação aos controles (I: $172,9 \pm 11,19$; II: $187,3 \pm 16,64$) (**Tabela 27; Figuras 19 e 20**).

A **Tabela 28, Figuras 19 e 20** mostram que FHA 200 mg/kg, v.o. ($103,2 \pm 12,65$) e i.p. ($95,0 \pm 0,27$), aumentaram a latência da 1ª convulsão em 49,1 %, ambas, comparadas com os controles (I: $69,2 \pm 2,83$ e II: $63,7 \pm 2,39$). A latência de morte, induzida por PTZ, foi aumentada após o tratamento com FHA 200 mg/kg (v.o.= $299,7 \pm 27,91$) e, 100 e 200 mg/kg (i.p.= 100: $274,9 \pm 30,15$; 200: $312,3 \pm 36,72$), em 73,3, 46,8 e 66,7 %, respectivamente, em relação aos controles (I: $172,9 \pm 11,19$; II: $187,3 \pm 16,64$).

FHAppt 100 e 200 mg/kg, v.o. (100: $96,1 \pm 7,94$; 200: $83,6 \pm 6,27$), e FHAppt 200mg/kg, i.p. ($95,1 \pm 11,20$), aumentaram em 38,9, 20,8 e 49,3 % a latência da 1ª convulsão, em comparação com os controles (I: $69,2 \pm 2,83$ e II: $63,7 \pm 2,39$). A latência de morte foi aumentada por FHAppt 100 e 200 mg/kg (i.p.= 100: $461,9 \pm 87,37$; 200: $545,5 \pm 82,89$), em 146,6 e 191,2 %, respectivamente, em relação aos controles (I: $172,9 \pm 11,19$; II: $187,3 \pm 16,64$) (**Tabela 29; Figuras 19 e 20**).

O grupo tratado com diazepam (1 mg/kg, i.p.) apresentou um aumento na latência da 1ª convulsão ($204,8 \pm 16,12$) de 221,5 % e protegeu os animais das convulsões induzidas por PTZ, ou seja, os animais sobreviveram.

FHA 200 mg/kg ($103,2 \pm 12,65$) foi a fração que retardou por mais tempo, a primeira convulsão induzida por PTZ, enquanto que FHAppt 200 mg/kg ($545,5 \pm 82,89$) apresentou o maior tempo de prolongamento da morte destes camundongos.

TABELA 26. Efeito da fração acetato (FA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência da 1ª convulsão (s)	Latência de morte (s)
Via oral			
Controle I	-	69,2 ± 2,83 (30)	172,9 ± 11,19 (30)
FA	100	96,4 ± 5,06 (20)***	310,2 ± 22,70 (20)***
FA	200	94,9 ± 5,19 (20)***	325,4 ± 15,42 (20)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	63,7 ± 2,39 (16)	187,3 ± 16,64 (16)
FA	100	92,4 ± 5,37 (15)***	269,1 ± 11,58 (15)*
FA	200	86,3 ± 2,98 (15)***	382,3 ± 37,89 (15)***
Diazepam	1	204,8 ± 16,12 (25)***	-

Os valores representam a média ± E.P.M da latência da 1ª convulsão (s) e da latência de morte (s). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 27. Efeito da fração hexânica (FH) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência da 1ª convulsão (s)	Latência de morte (s)
Via oral			
Controle I	-	69,2 ± 2,83 (30)	172,9 ± 11,19 (30)
FH	100	67,4 ± 5,85 (15)	246,1 ± 24,65 (15)**
FH	200	93,0 ± 11,44 (14)**	254,2 ± 24,64 (14)**
Via intraperitoneal			
Controle II	-	63,7 ± 2,39 (16)	187,3 ± 16,64 (16)
FH	100	75,9 ± 6,96 (13)	349,5 ± 37,67 (13)**
FH	200	86,3 ± 11,20 (13)*	474,5 ± 65,88 (13)***
Diazepam	1	204,8 ± 16,12 (25)***	-

Os valores representam a média ± E.P.M da latência da 1ª convulsão (s) e da latência de morte (s). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 28. Efeito da fração hidroalcoólica (FHA) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência da 1ª convulsão (s)	Latência de morte (s)
Via oral			
Controle I	-	69,2 ± 2,83 (30)	172,9 ± 11,19 (30)
FHA	100	79,1 ± 3,76 (25)	237,0 ± 20,82 (25)
FHA	200	103,2 ± 12,65 (23)**	299,7 ± 27,91 (30)***
Via intraperitoneal			
Controle II	-	63,7 ± 2,39 (16)	187,3 ± 16,64 (16)
FHA	100	74,3 ± 3,49 (16)	274,9 ± 30,15 (16)*
FHA	200	95,0 ± 0,27 (14)***	312,3 ± 36,72 (12)*
Diazepam	1	204,8 ± 16,12 (25)***	-

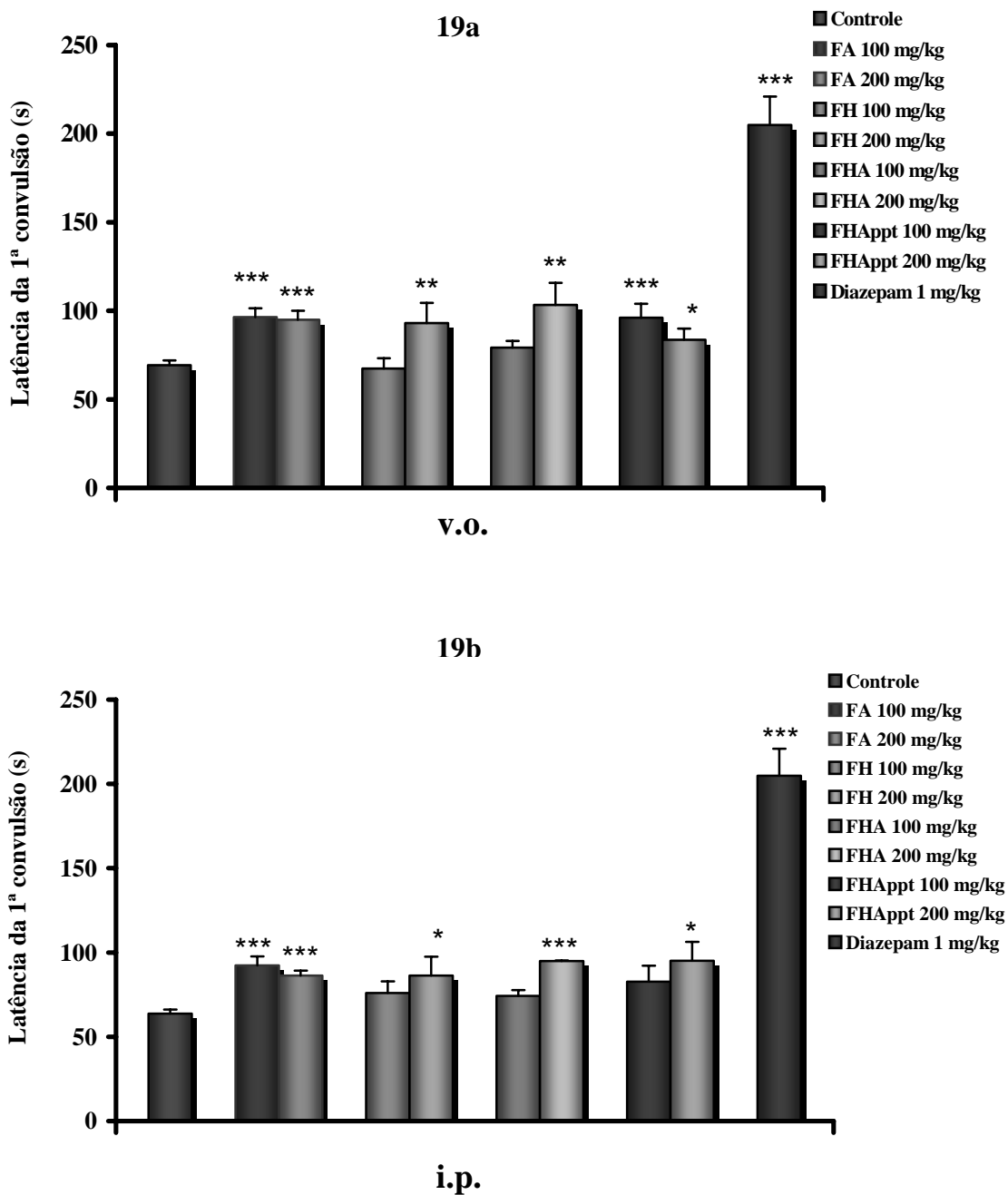
Os valores representam a média ± E.P.M da latência da 1ª convulsão (s) e da latência de morte (s). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

TABELA 29. Efeito da fração hidroalcoólica precipitada (FHAppt) da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	Latência da 1ª convulsão (s)	Latência de morte (s)
Via oral			
Controle I	-	69,2 ± 2,83 (30)	172,9 ± 11,19 (30)
FHAppt	100	96,1 ± 7,94 (15)***	206,2 ± 20,33 (15)
FHAppt	200	83,6 ± 6,27 (15)*	227,3 ± 27,26 (15)
Via intraperitoneal			
Controle II	-	63,7 ± 2,39 (16)	187,3 ± 16,64 (16)
FHAppt	100	82,7 ± 9,51 (09)	461,9 ± 87,37 (09)**
FHAppt	200	95,1 ± 11,20 (10)*	545,5 ± 82,89 (10)***
Diazepam	1	204,8 ± 16,12 (25)***	-

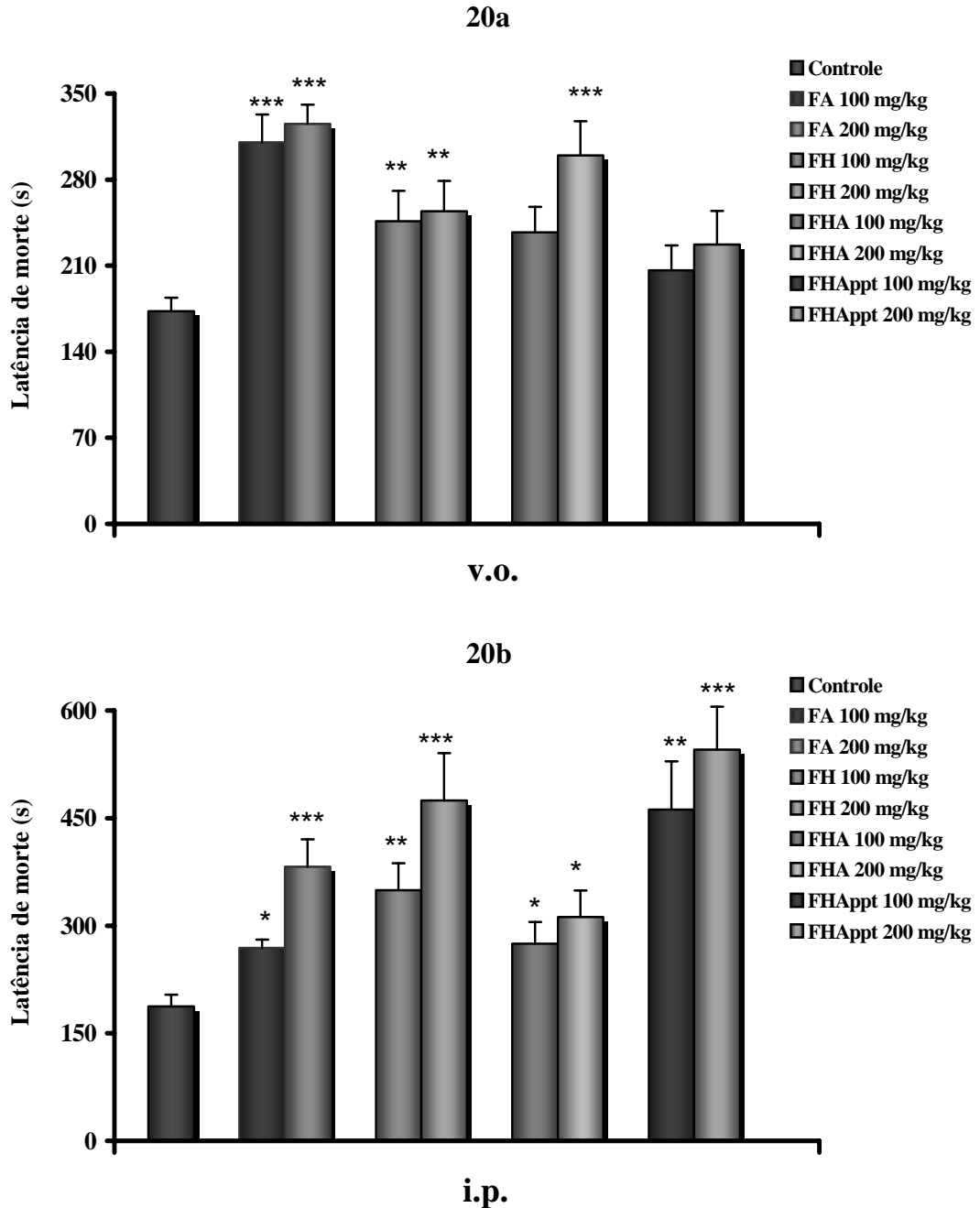
Os valores representam a média ± E.P.M da latência da 1ª convulsão (s) e da latência de morte (s). O número de animais está representado entre parênteses. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 19. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. e diazepam nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol (Latência da 1ª convulsão) em camundongos.



Os valores das figuras **19a** e **19b** representam a média \pm E.P.M. da latência da 1ª convulsão (s). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

FIGURAS 20. Efeito das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol (Latência de morte) em camundongos.



Os valores das figuras **20a** e **20b** representam a média \pm E.P.M. da latência de morte (s). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs controle (ANOVA e Student-Newman-Keuls como teste *post hoc*).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Petiveria alliacea L., um herbáceo da família *Phytolaccaceae*, originária da África tropical e há séculos integrada à flora natural dos climas úmidos das Américas do Sul e Central, é conhecida popularmente pelos seus efeitos farmacológicos diversos, tais como, analgésica, diurética, abortiva, sedativa, antihelmíntica, dentre outros, e indicada no tratamento de doenças reumáticas e venéreas, além de ser reconhecidamente antiespasmódica (SILVEIRA-FILHO et al., 1996; DE LIMA et al., 1991; LOPES-MARTINS et al., 2002).

Neste trabalho, procurou-se estudar a raiz da *Petiveria alliacea* L. com o intuito de investigar suas propriedades farmacológicas utilizadas popularmente, em modelos experimentais de atividade analgésica e comportamental, buscando comprovação destas propriedades, através de frações isoladas com solventes de diferentes polaridades, ou seja, com constituintes químicos específicos para cada fração e responsáveis pelos efeitos farmacológicos observados.

A abordagem fitoquímica foi realizada para caracterizar as substâncias responsáveis pela atividade terapêutica do tipi, observada, de início, nos levantamentos etnobotânicos já mencionados, através dos ensaios farmacológicos e clínicos a que a planta foi submetida. O fracionamento dos extratos e purificação de substâncias químicas é extremamente complexo, indicando que os constituintes de plantas medicinais são dotados de propriedades especiais que os tornam dificilmente separáveis pelos processos usuais. Para superar esta dificuldade e atender ao objetivo do presente estudo, optamos em trabalhar com as frações da *Petiveria alliacea* para facilitar o estudo farmacológico desta planta.

Observando os efeitos farmacológicos gerais do extrato hidroalcoólico da raiz de *Petiveria alliacea*, verificou-se uma baixa toxicidade aguda, corroborando com pesquisas literárias que apresentaram uma baixa toxicidade no extrato hidroalcoólico da raiz do tipi (SERTIE et al., 1995a; GERMANO et al., 1995).

O uso de diferentes modelos é útil na detecção de propriedades antinociceptivas de uma substância, pois a utilização de vários estímulos produz no animal a percepção de diferentes qualidades de dor e revela a verdadeira natureza antinociceptiva da droga teste. A

dor pode se manifestar de maneira nociceptiva (sensorial) e afetiva (comportamental, associada a dor provocada por ansiedade, medo, sofrimento, pânico) (GOODMAN & GILMAN'S, 1996). O possível efeito antinociceptivo das frações de *Petiveria alliacea* L. foi analisado através de três modelos de nocicepção, tais como, o teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético, o teste da formalina e o teste da placa quente.

Um recente artigo de revisão (ALMEIDA et al., 2001) envolvendo a atividade analgésica de plantas estudadas e publicadas na *Phytomedicine*, *Fitoterapia*, *Planta Medica*, *Journal of Ethnopharmacology* e *Phytotherapy Research*, mostrou que mais de 66 trabalhos foram publicados, no período de 2000 a 2002, sobre plantas analgésicas e no período de 1965-1999, 263 trabalhos foram publicados, abordando o uso de extratos obtidos de plantas, em roedores. Para avaliar a atividade analgésica, 42,1 % dos trabalhos utilizaram as contorções abdominais induzidas por ácido acético, 18,7 % dos trabalhos também analisaram o teste da formalina e 17,9 % utilizaram o teste da placa quente (CARLINI et al., 2003).

A nocicepção, palavra derivada do Latim, significa “captação do nocivo” e refere-se à recepção de sinais pelo SNC, evocado pela ativação de receptores sensoriais especializados denominados de nociceptores, que transmitem informações que são transferidas para o SNC por vias nervosas livres presentes em fibras aferentes sensitivas, principalmente as fibras C e A-delta (MILLAN, 1999). A atividade dos nociceptores é modulada pela ação de substâncias químicas presentes no tecido e são liberadas no local frente a algum estímulo. Essas substâncias são liberadas por diversas fontes como mastócitos, macrófagos, vasos sanguíneos, células traumatizadas e são responsáveis pela hiperalgesia observadas em lesões traumáticas, inflamatórias e isquêmicas. Dentre estas principais substâncias podem-se citar as prostaglandinas, bradicinina, histamina, citocinas, serotonina, substância P entre outras (MILLAN, 1999).

Na avaliação da atividade analgésica, todas as frações isoladas de *Petiveria alliacea*, nas doses utilizadas, inibiram as contorções abdominais em 77,4 a 96,2 %, semelhante à indometacina, indicando um efeito antinociceptivo. O teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético baseia-se na aplicação de um estímulo químico de alta intensidade (ácido acético) e a resposta nociceptiva é de curta duração (KOSTER et al., 1959). Esta resposta é bloqueada por muitas classes de drogas, como anti-histamínicos,

antiinflamatórios não-esteroidais, hipotensores, estimulantes e depressores do SNC (TAKAHASHI & PAZ, 1987; YEH, 1986; PETTIBONE & MUELLER, 1989). Estudos posteriores postularam que o ácido acético age indiretamente por indução da liberação de mediadores endógenos que estimulam neurônios sensitivos nociceptivos de drogas antiinflamatórias não-esteroidais (DAINES) e opióides (COLLIER et al., 1968).

A indometacina é um agente antiinflamatório não-esteroidal (AINE) e um potente inibidor da araquidonato ciclooxygenase-COX. Dados clínicos indicam que certos AINES como a indometacina são eficazes no controle de alguns tipos de dor intensa, não relacionada a inflamação (RANG et al., 2004).

Embora as contorções abdominais induzidas por ácido acético representem um modelo de nocicepção periférico (WEI et al., 1986), este não é um modelo específico, pois os analgésicos opióides (FRANÇA et al., 2001; GONZALEZ et al., 2001), antidepressivos tricíclicos (TAKAHASKI et al., 1987) e anti-histamínicos (YEH et al., 1986), já mencionados, inibem as contorções induzidas por ácido acético. Apesar das frações do tipo prevenir as contorções abdominais induzidas por ácido acético, necessitou-se de outros modelos de nocicepção para reforçar tais resultados. Por conseguinte, foram utilizados os testes da formalina e placa quente.

O teste da formalina também consiste na aplicação de um estímulo químico (formaldeído a 1 %) para indução de nocicepção em camundongos, elucidando uma resposta comportamental bifásica. O teste é diferente de alguns modelos de dor por permitir avaliar a resposta do animal a uma dor moderada e contínua causada pela injúria tecidual, bem como o papel de sistemas endógenos de regulação da dor, sendo considerado o modelo mais validado para dor clínica referente a outros modelos com estímulo mecânico ou térmico (TJOLSEN et al., 1992), permitindo não só o estudo de novas drogas analgésicas, mas também a elucidação de mecanismos de dor e analgesia. Este modelo é constituído de duas fases distintas. A primeira fase, ou fase neurogênica, representa o efeito irritante da formalina nas fibras-C sensoriais que liberam alguns neuropeptídeos, como a substância P. A segunda fase, ou fase inflamatória, é uma resposta à dor inflamatória. É caracterizada pela liberação de vários mediadores inflamatórios, como a serotonina, histamina, bradicinina e prostaglandinas (TJOLSEN et al., 1992; MURRAY et al., 1988). Drogas de ação central, como os narcóticos,

podem inibir ambas as fases, enquanto que as drogas de ação periférica, como os antiinflamatórios não-esteroidais e corticosteróides, somente inibem a segunda fase (HUNSKAAR & HOLE, 1987; ROSLAND et al., 1990; TJOLSEN et al., 1992; MALMBERG & YAKSH, 1993; JETT & MICHELSON, 1996).

Os resultados obtidos demonstraram que todas as frações causaram significativa antinocicepção no teste de formalina. As frações hexânica (FH) e hidroalcoólica precipitada (FHAppt), na dose de 200 mg/kg, demonstraram uma ação antinociceptiva em ambas as fases do teste, e FH foi mais efetivo que a morfina na segunda fase. Naloxona, um antagonista do receptor opióide, foi eficaz, diminuindo a ação antinociceptiva de FHAppt 200 na primeira fase.

O teste de placa quente é largamente conhecido por ser sensível somente para drogas que agem a nível supraespinal (YAKSH & RUDY, 1997). Deste modo, como a planta, nas doses utilizadas, apresentou atividade na primeira fase do teste de formalina, foi realizado o teste da placa quente. Entretanto, as frações não alteraram o tempo de reação ao estímulo térmico produzido pela placa aquecida. Pode-se pensar que resultados falso-positivos possam ter sido observados com as frações da planta, já que o animal reage ao estímulo térmico lambendo a pata ou saltando na placa, reações essas que podem ser abolidas com drogas que causam sedação. De Lima e colaboradores (1991), analisaram as ações analgésicas do extrato aquoso da raiz de *P. alliacea* e o mesmo não apresentou ação analgésica no teste da placa quente. Desde modo, o efeito analgésico central, demonstrado no teste da formalina, não foi corroborado no teste de placa quente.

Os resultados obtidos demonstraram a participação de um mecanismo de ação periférico, contribuindo para o efeito antinociceptivo de *Petiveria alliacea*. Contudo, a dor antinociceptiva relacionada aos testes comportamentais utilizados para selecionar agentes potencialmente antinociceptivos ou analgésicos pode ter algumas limitações. Não está claro qual a extensão de sedação ou alteração nas funções motoras capaz de influenciar o resultado deste teste. Estudos sugerem que a sedação pode induzir respostas motoras coordenadas, como lambar a pata (parâmetro analisado no teste da formalina) (TJOLSEN et al., 1992). Baseado nestas informações, foram escolhidos alguns modelos comportamentais para avaliar as ações centrais das frações de *Petiveria alliacea*, e deste modo, esclarecer se o efeito

analgésico do tipo poderia ocorrer em consequência da interferência da atividade central na função e coordenação motoras. Portanto, foram executados os testes do campo aberto e *rota rod*.

Sabe-se que as plantas possuem múltiplas ações farmacológicas, por conterem numerosos constituintes de natureza química diversa e têm sido uma importante fonte de recursos na medicina moderna. Desta maneira, pesquisadores se utilizam desta rica fonte medicinal para estudar novas drogas ansiolíticas e antidepressivas efetivas e seguras e esforços são realizados na busca de fármacos para ansiedade e depressão originários das plantas (PETKOV & STANEVA, 1963). Dentre elas, destacam-se a *Valeriana officinalis* (raiz), *Hypericum perforatum* (parte aérea), *Passiflora incarnata* L. (Folha), *Salix alba* L. (Casca do caule), *Crataegus oxyacantha* L. (Inflorescência), *Melissa officinalis*, *Erythrina mulungu*.

Segundo a literatura, *Petiveria alliacea* foi utilizada em cerimônias religiosas pelos escravos, que a denominavam “remédio de amansar senhor”, em referência a sua toxicidade e propriedade sedativa (BRAGA, 1992; VON SZCZEPANSKI et al., 1972; DE SOUSA et al., 1990; BENEVIDES et al., 2001), apresentando também propriedades anticonvulsivantes e analgésicas (GUERRA, 1988).

Desta forma, investigamos também os efeitos neurofarmacológicos das frações isoladas de *Petiveria alliacea*, em modelos clássicos, tais como, labirinto em cruz elevado, tempo de sono induzido por pentobarbital, nado forçado e o bloqueio da convulsão induzida por pentilenotetrazol, que nos permitem avaliar a atividade ansiolítica, sedativa, depressora e anticonvulsivante no Sistema Nervoso Central.

O teste do campo aberto é utilizado como medida de emocionalidade em roedores (BROADHURST, 1958; BROADHURST, 1978; ALBONETTI & FARABOLLINI, 1984; ALBONETTI & FARABOLLINI, 1992), além de ser utilizado para estudar os efeitos de ansiolíticos e outras classes de drogas sobre o comportamento em um novo ambiente. Desta forma, a locomoção, *rearing* e *grooming* em roedores observada no campo aberto são os parâmetros comportamentais mais usados para descrever influências dos eventos da vida ou

da administração de drogas (MONTGOMERY, 1955; ARAKAWA & IKEDA, 1991; REX et al., 1996).

Angrini et al. (1998) mostraram que o clordiazepóxido, um ansiolítico de referência, o propranolol, um β -bloqueador adrenérgico, também com ação antagonista serotoninérgica (COSTAIN & GREEN, 1978), usado frequentemente no tratamento clínico da ansiedade humana (WHEATLEY, 1981) e a buspirona, um agonista parcial 5-HT_{1A} (SIMEON et al., 1994), amplamente prescrita no tratamento da ansiedade humana, apresentaram efeitos comportamentais semelhantes no campo aberto. Todas estas drogas reduziram o comportamento locomotor.

A atividade de *rearing* também está relacionada com a hiperatividade dopaminérgica. Estudos apontam que o aumento da atividade dopaminérgica elicitava um maior comportamento de *rearing* (SWANSON et al., 1997). Em alguns estudos o *rearing* tem sido focalizado como um aspecto de comportamento exploratório (JOHANSSON & AHLENIUS, 1989), mas outros sugerem que agentes ansiolíticos diminuem o número de *rearing* (HUGHES, 1972; STOUT, 1994).

As frações isoladas de *Petiveria alliacea*, com exceção de FH, reduziram o número de *rearing*, em todas as doses usadas, em ambas as vias de administração. A dose de diazepam usada neste estudo também reduziu o número de *rearing*. A atividade de *rearing* em roedores é também descrita como um comportamento estereotipado complexo (DANDIYA et al., 1969). Assim sendo, a redução de *rearing*, induzida pelas frações de *Petiveria alliacea*, pode também ser devido à redução da excitabilidade do SNC. Desta forma, a redução do *rearing* observada em camundongos tratados com o tipi, associado a uma redução da atividade locomotora no campo aberto sugere uma possível atividade depressora ou sedativa destas frações, considerando que, o *rearing* está relacionado com os níveis de excitabilidade do SNC (CUNHA & MASUR, 1978). Perez et al. (1998) referem ao fato de que a diminuição da atividade locomotora espontânea é resultante de uma redução na excitabilidade do SNC e sedação (OZTURK et al., 1996).

De acordo com MacFarland & Reeder (1974) quase todos os animais gastam uma significativa parte do tempo no comportamento de *grooming*. Embora vários neurotransmissores possam modular a expressão deste comportamento (MOODY et al., 1988;

TRABER et al., 1988), a dopamina está particularmente envolvida (COOLS et al., 1988; DRAGO et al., 1999; SERAFIM et al., 2001). *Grooming* normalmente processa uma direção cefalocaudal e consiste da lambedura das patas, lambedura e limpeza da cabeça, das costas e da genitália com movimentos repetitivos usando as patas (KALUEFF, 2002; KRUK et al., 1998; VAN ERP et al., 1994). Nossos resultados apresentaram uma redução do *grooming* no teste do campo aberto, com todas as frações e vias de administração, estudadas. Dados na literatura mostram que o aumento do *grooming* é observado em roedores apreensivos (ARCHER, 1973) e alguns pesquisadores observaram que drogas ansiolíticas, sedativas ou depressoras reduzem o *grooming* em campo aberto (BARROS et al., 1994; DUNN et al., 1981; MOODY et al., 1993).

No presente trabalho uma redução da atividade locomotora no teste do campo aberto foi detectada com todas as frações e vias de administração, estudadas. Estes resultados corroboram com as pesquisas de Cifuentes et al. (2001), que demonstraram uma diminuição da atividade locomotora utilizando o extrato da raiz de *Petiveria alliacea*. Foi observado também uma redução no comportamento de *rearing* e *grooming*. Vale salientar que uma redução nestes parâmetros também foi observada em animais tratados com o diazepam, que foi usado como droga de referência em nosso protocolo experimental.

O flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, foi utilizado para investigar o possível envolvimento das frações de *Petiveria alliacea* no sistema gabaérgico. Nossos resultados mostraram que o tratamento com flumazenil associado com FHA 200mg/kg, i.p., em camundongos, foi incapaz de reverter os parâmetros comportamentais observados no campo aberto (atividade locomotora, *rearing* e *grooming*), indicando que o mecanismo de ação de FHA e, possivelmente as outras frações do tipo, provavelmente não está relacionado a ligação com o receptor benzodiazepínico GABA_A.

O teste do *rota rod* é usado para medir o desempenho da coordenação motora nos animais (SEDELIS et al., 2001), ou seja, é um modelo que serve para detectar déficits neurológicos em ratos e camundongos (DUNHAM & MIYA, 1957). As frações isoladas de *Petiveria alliacea* não alteraram a coordenação motora no teste do *rota rod*, diferenciando-se do diazepam (droga ansiolítica que apresenta efeito relaxante muscular), que diminuiu o tempo de permanência na barra. Estes resultados sugerem que as ações desta planta,

provavelmente, podem não ser exercidas através do bloqueio neuromuscular periférico, mas seus efeitos devem envolver neurônios que controlam a atividade depressora central (ADZU et al., 2002a, b; CAPASSO et al., 1996).

A ansiedade é um termo utilizado para descrever um estado emocional normal associado ao estresse ou dificuldade psicológica associada a uma condição patológica. Quando a ansiedade é crônica e não está claramente associada a um evento bem definido, ela é geralmente considerada anormal e própria para uma intervenção psicológica ou psiquiátrica. Embora muitas formas de tratamento sejam aplicadas, a ansiedade é tratada na clínica com drogas ansiolíticas (SANGER, 1991). Muitas vezes é difícil separar a condição normal da patológica, no entanto, quando os sintomas são frequentes e mal adaptados, interferindo com o funcionamento normal do indivíduo, a ansiedade é considerada patológica e requer terapia farmacológica (BHATTACHARYA & SATTYAN, 1997).

Através do uso de modelos de pesquisa pré-clínica que induzem a ansiedade, foram obtidos muitos achados em relação à ansiedade. O modelo mais utilizado e aceito pela comunidade científica é, indubitavelmente, o labirinto em cruz elevado (LCE) (TREIT, 1985; RODGERS, 1997; ZANGROSSI JR., 1977). É o teste mais popular para pesquisar agentes ansiolíticos como os benzodiazepínicos (PELLOW et al., 1985; RODGERS et al., 1997). Este modelo experimental é muito sensível para determinar a influência do receptor GABA_A/Benzodiazepínico no processo de ansiedade, visto que, outras drogas como a buspirona, que atua em receptores serotoninérgicos, apresenta resultados muito variáveis em relação a este teste. Portanto, o LCE é uma excelente ferramenta para detectar compostos que tenham relação com o complexo receptor GABA_A/Benzodiazepínico (RODGERS et al., 1997).

O LCE deriva da observação de que, roedores apresentam alto nível de exploração em ambientes fechados e, diante da escolha de um tipo de ambiente, evitam aqueles ambientes que não apresentam paredes, ou seja, os ambientes abertos (RODGERS et al., 1997). No LCE o animal é colocado no centro do labirinto com o focinho direcionado para o braço fechado, tendo livre escolha de exploração dos dois ambientes. As passagens forçadas ou voluntárias do animal dentro dos braços abertos no LCE estão associadas com mudanças comportamentais e hormonais indicativas de aumento da ansiedade (HOGG, 1996).

Compostos ansiolíticos, tais como diazepam, reduzem a aversão natural do animal pelos braços abertos, aumentando a capacidade exploratória do animal nos braços abertos. Drogas ansiogênicas (caféina, picrotoxina) reduzem esta capacidade. Uma atividade relativamente baixa nos braços abertos é indicativa de ansiedade. Em contrapartida, roedores submetidos ao tratamento com ansiolíticos cruzam mais vezes pelos braços abertos e permanecem mais tempo nestes braços quando comparados aos animais controle (ZANGROSSI JR,1997).

No LCE, FA 100 e 200 mg/kg, v.o., apresentaram uma redução no número de entrada (NEBA) e tempo de permanência (TPBA) nos braços abertos. FA, FH e FHA, quando administradas via intraperitoneal, em ambas as doses, e FHAppt 200 mg/kg, reduziram de maneira significativa o TPBA, e FH diminuiu também o NEBA. O diazepam, como esperado, reduziu a aversão natural dos animais em relação aos braços abertos promovendo aumento da exploração destes, confirmando, assim, sua atividade ansiolítica.

Os resultados demonstrados no LCE, podem ter ocorrido devido à redução da motilidade destes animais detectada no campo aberto. Estes dados podem ter relação com um possível efeito sedativo e depressor da *Petiveria alliacea*.

De acordo com a literatura, os benzodiazepínicos, tais como o diazepam, agem como ansiolíticos (em doses baixas) e anticonvulsivantes, produzindo também sedação e efeito relaxante muscular em doses altas (ONAIVI et al, 1992; WOLFFGRAMM et al., 1994). Com base nesta argumentação avaliamos os efeitos das frações de *Petiveria alliacea* no tempo de sono induzido por pentobarbital.

É conhecido que a diminuição na latência de sono e o aumento no tempo de sono são classicamente relatados por drogas depressoras do SNC (WILLIANSO et al., 1996). Nossos resultados mostraram que todas as frações de *Petiveria alliacea*, em ambas as doses e vias de administração, diminuíram a latência de sono e aumentaram a duração do sono, semelhante ao diazepam, achados estes que são indicativos de um efeito sedativo por potencialização do pentobarbital no teste do tempo de sono. A associação do flumazenil com FHA 200mg/kg, i.p., foi incapaz de reverter os parâmetros comportamentais observados no tempo de sono, confirmando que FHA e, possivelmente as outras frações do tipi, não exerçam este efeito sedativo via receptor benzodiazepínico.

Contudo, o teste do tempo de sono induzido por pentobarbital não é específico, porque compostos que interagem com a biotransformação do pentobarbital, pelo complexo citocromo P-450, podem apresentar o mesmo efeito de drogas depressoras no SNC (GOLOUBKOVA et al., 1998). Deste modo, o prolongamento da hipnose pelo pentobarbital pode ser devido as propriedades sedativas e/ou hipnóticas (FUJIMORI, 1965) atribuídas a inibição do metabolismo do pentobarbital (KAUL & KULKARNI, 1978) ou mecanismos centrais envolvidos na regulação do sono (N'GOUEMO et al., 1994).

Entretanto, dados na literatura mostram que o pentobarbital interage com outras drogas depressoras centrais, levando a um efeito sinérgico expresso pelo aumento do tempo de sono. De modo semelhante, sabe-se que diminuições nos parâmetros observados no campo aberto refletem um efeito sedativo (OZTURK et al., 1996) obtido por drogas que atuam deprimindo o SNC, como resultado da redução da excitabilidade do SNC, como os benzodiazepínicos. Todas estas observações levam a sugerir, realmente, uma ação depressora das frações isoladas de *Petiveria alliacea* no Sistema Nervoso Central.

Muitos modelos animais para a avaliação de drogas antidepressivas, são baseados na associação clínica de episódios de depressão e de eventos como o estresse. Estes modelos reproduzem comportamentos que se assemelham a tais alterações de estresse. O modelo animal mais utilizado para avaliar a atividade antidepressiva é o teste do nado forçado estabelecido por Porsolt et al. (1977b) e pode ser avaliado tanto em ratos como em camundongos (PORSOLT et al., 1977a, b; PORSOLT et al., 1979; BORSINI, 1995).

O fenômeno comportamental observado neste procedimento parece ser resultado da exposição a uma situação inescapável, e o animal divide seu comportamento em períodos de atividade vigorosa (comportamento de procura) e de imobilidade (comportamento de espera) (STERU et al., 1985). Embora a relação entre imobilidade (uma postura mantida que reflete um estado de “desespero comportamental” no qual o animal é rendido pelo desejo de escapar) e depressão sejam controversas (GARDIER et al., 2001), é bem demonstrado que drogas com atividade antidepressiva antagonizam o tempo de imobilidade do animal (FERNANDEZ-TERUEL et al., 1990).

Neste modelo, as frações do tipi, em ambas as vias de administração, demonstraram de maneira significativa um aumento no tempo de imobilidade em camundongos. Nossos resultados também mostraram que a imipramina, uma droga antidepressiva clássica, e usada como droga de referência, como esperado, diminuiu o tempo de imobilidade no teste do nado forçado, indicando um efeito antidepressivo. Neste teste, observamos que as frações de *Petiveria alliacea* agiram claramente como drogas depressoras do SNC.

Jackson (1931), um dos fundadores da neurologia moderna, interpretou a convulsão como uma descarga nervosa súbita, rápida e temporária, de algumas poucas células que se sobressai em relação as demais células corticais pelo grau de tensão e instabilidade, sendo esta, sobretudo, um evento comportamental e clínico. As convulsões são propostas como resultado do desequilíbrio das atividades excitatórias ou inibitórias neuronal, seguida do aumento da excitação glutamatérgica ou redução da inibição gabaérgica (ELISABETSKY et al., 1999). Uma descarga na área motora pode induzir uma atividade rítmica e descontrolada na face ou nos membros, quando as áreas de origem occipital e parietal posterior produzirem fenômenos visuais primários. O tipo mais comum em humanos, inicia-se no lobo parietal (GLOOR et al., 1982).

As convulsões do tipo tônico-clônica generalizadas, podem ser estudadas através de modelos que utilizem a administração sistêmica de substâncias químicas convulsivantes, muito usadas como *screening* de drogas anticonvulsivantes (SWINYARD, 1949; SWINYARD, 1952). Como a supressão da atividade convulsiva também é um indício de depressão central, foi também utilizado neste estudo, o teste de convulsão induzida por pentilenotetrazol (PTZ) para avaliar efeitos sedativos sobre o SNC.

O PTZ é um agente protótipo das substâncias químicas sistêmicas convulsivantes (PAPY et al., 1971). É um derivado tetrazólico (STONE, 1970) com ação convulsivante em camundongos, ratos, gatos e primatas, e quando administrado via parenteral, produz inicialmente abalos mioclônicos, que se mantêm sustentados, evoluindo para convulsões generalizadas do tipo tônico-clônica. As convulsões induzidas por PTZ são como descargas elétricas anormais na atividade cerebral (PRINCE et al., 1978). A indução de convulsões pelo PTZ é atribuída a redução das vias inibitórias que utilizam o ácido γ -aminobutírico tipo A

(GABA_A), ou seja, inibe a inibição GABA-dependente, causando convulsões. Wilson & Escueta (1974) e Giorgi et al. (1991) sugeriram também que o PTZ bloqueia a inibição mediada pelo GABA. Sabe-se que os benzodiazepínicos produzem seus efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e anticonvulsivantes pela sua interação com receptores GABA_A (GOODCHILD, 1993; SHADER & GREEBLAT, 1993).

O diazepam, usado como droga padrão, aumentou de maneira significativa a latência da primeira convulsão induzida por PTZ e todos os animais sobreviveram durante o experimento. Os animais tratados com as frações de *Petiveria alliacea* L. apresentaram um aumento significativo da latência da primeira convulsão em ambas as vias de administração e prolongaram a morte destes animais em até 191,2 % em relação ao controle, sugerindo um possível efeito anticonvulsivante, o qual poderia ser indicativo de um efeito mais específico devido sua ação sobre o sistema GABAérgico (COOPER et al., 1996a, b). Contudo, como demonstrado nos experimentos anteriores, utilizando outros modelos, *Petiveria alliacea* parece não agir via sistema GABAérgico.

Dados da literatura, entretanto mostram que antagonistas farmacológicos dos benzodiazepínicos não são eficazes em bloquear as convulsões induzidas com PTZ (CHAVOIX et al., 1988), sendo assim, outros mecanismos podem ser importantes para se explicar esse mecanismo de ação. De fato, trabalhos mostram que as convulsões induzidas por PTZ podem afetar vários sistemas de neurotransmissores, tais como, o adenosinérgico (PAGONOPOULOU & ANGELATOU, 1998) e o glutamatérgico (JENSEN et al., 1997; EKONOMOU & ANGELATOU, 1999; THOMSEN, 1999).

A ação terapêutica dos remédios fitoterápicos tradicionais depende da combinação dos constituintes químicos (AMOS et al., 2001). O estudo fitoquímico indicou a presença de alcalóides em FA, cumarinas em FA, FHA e FHA_{ppt}, saponinas e triterpenos em todas as frações de *Petiveria alliacea*. De acordo com dados da literatura, os alcalóides atuam no sistema nervoso central, como calmantes, sedativos, anestésicos, analgésicos. As saponinas, outros constituintes químicos encontrados no tipo, são grupos de glicosídeos descritos como triterpenos (CORREIA, 1984; LORENZI, 1991; MARTINS, 1992; MARTINS & SANTOS, 1995; MATOS, 1989). Kasture et al. (2002) demonstraram que os triterpenos de uma planta (*Butea monosperma*), fracionados por cromatografia, usando solventes de polaridades

diferentes, tais como, hexano, acetato de etila e metanol, produziram sinais comportamentais indicativos de atividade depressora no SNC, tais como, diminuição da atividade locomotora e do *rearing* no teste do campo aberto, e também apresentou atividade anticonvulsivante em convulsões induzidas por PTZ. Esta observação é confirmada por Meckes et al. (1996), revelando que a presença de triterpenos na fração hexânica de *Psidium guajava* apresentou atividade anticonvulsivante.

Adzu et al. (2002b) analisando os efeitos neurofarmacológicos do extrato aquoso de *Diospyros mespiliformis* em camundongos, observaram que a sua atividade sedativa poderia ser atribuída especialmente as saponinas presentes nesta planta. As saponinas têm apresentado potente atividade sedativa (AMOS et al., 2001) e também inibem a atividade motora espontânea em camundongos (DUBOIS et al., 1986). Estudos posteriores, entretanto, são necessários para caracterizar os constituintes químicos responsáveis pelas atividades farmacológicas de *Petiveria alliacea* e fornecer evidências adicionais quanto aos seus mecanismos de ação.

A diminuição da atividade motora, no campo aberto, reflete o efeito sedativo, obtido por doses maiores de compostos que atuam no SNC, como os benzodiazepínicos, que em doses baixas tem efeito ansiolítico e em doses maiores causam sedação (DONALD et al., 1981; STERU et al., 1987). A diminuição da atividade locomotora, a potencialização do pentobarbital induzindo o sono e o aumento do tempo de imobilidade no nado forçado, sugerem fortemente uma atividade depressora central (PEREZ et al., 1998) das frações de *Petiveria alliacea*, e que a mesma pode atuar como uma droga neurosedativa cerebral (CAPASSO et al., 1996).

FHAppt e FH foram as frações mais efetivas no estudo da atividade antinociceptiva de *Petiveria alliacea*, demonstrando que, parece ser possível que o efeito sedativo das frações do tipo, nas doses e vias de administração utilizadas, possam produzir uma aparente antinocicepção que dependendo da fração é relacionado, ou não, ao sistema opióide. FHA e FHAppt apresentaram maior eficácia no estudo dos efeitos centrais, e apesar do mecanismo de ação da *Petiveria alliacea* não ter sido totalmente elucidado, os resultados deste trabalho reforçam a utilização popular da planta, como analgésica, sedativa, depressora e anticonvulsivante.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÕES

O estudo dos efeitos antinociceptivos e centrais das frações isoladas de *Petiveria alliacea* L. em vários modelos comportamentais, permitiu as seguintes conclusões:

✧ As frações de *Petiveria alliacea* L. possuem significativo potencial antinociceptivo, considerando o fato de que todas foram efetivas na redução das contorções abdominais induzidas por ácido acético e no teste da formalina, sugerindo uma atividade antinociceptiva periférica.

✧ O efeito antinociceptivo central produzido por FHA_{ppt} no teste da formalina foi revertido pelo antagonista opióide naloxona, confirmando, assim, sua atividade antinociceptiva central e mostrando a participação dos receptores opióides neste processo.

✧ A atividade analgésica central, demonstrada no teste da formalina, não foi visualizada no teste da placa quente.

✧ Foi observado uma redução dos parâmetros analisados no teste do campo aberto (atividade locomotora, *rearing* e *grooming*), que sugere um efeito sedativo e depressor central, confirmado com a potenciação do pentobarbital no teste do tempo de sono e no aumento da imobilidade dos camundongos no teste do nado forçado.

✧ As frações de *Petiveria alliacea* L. não alteraram a coordenação motora dos animais no teste do *rota rod*, sugerindo que a diminuição da atividade locomotora, deve envolver neurônios que controlam a atividade depressora central, indicando que esta planta pode atuar como neurosedativa.

✧ O flumazenil, antagonista benzodiazepínico, associado com FHA, não reverteu os efeitos produzidos por esta fração nos testes do campo aberto e tempo de sono, considerando que o mecanismo de ação de FHA, e possivelmente das outras frações do tipo, não esteja relacionado com o receptor benzodiazepínico GABA_A.

✧ A baixa toxicidade aguda, observada no extrato hidroalcoólico de *Petiveria alliacea*, cujos parâmetros mais visualizados foram analgesia, passividade e diminuição da motilidade, parece estar relacionada com sua ação depressora no SNC.

✧ As frações de *Petiveria alliacea* L. também apresentaram uma parcial proteção das convulsões induzidas por PTZ, confirmando o seu uso popular.

✧ Os constituintes químicos presentes nas frações do tipo, ou seja, alcalóides, saponinas e triterpenos, podem ser responsáveis pela ação analgésica, sedativa, depressora e anticonvulsivante desta planta. Entretanto, estudos fitoquímicos mais específicos devem ser realizados com intuito de caracterizar e isolar estas substâncias presentes nas frações de *Petiveria alliacea* L..

✧ As diferentes frações de *Petiveria alliacea* L. possuem significativo potencial antinociceptivo, sedativo, depressor e anticonvulsivante, devido a presença destes constituintes, dando suporte ao uso da medicina folclórica desta planta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11ª CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE: Relatório final. Efetivando o SUS: acesso, qualidade e humanização na atenção à saúde, com controle social. Brasília: Ministério da Saúde/Governo Federal, 2000.

ADESOGAN, E.K. Trithiolaniacin, a novel trithiolan from *Petiveria alliacea*. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, p. 906-907, 1974.

ADZU, B.; AMOS, S.; DZARMA, S.; WAMBEBE, C.; GAMANIEL, K.S. Effect of *Zizyphus spina-christi* Willd aqueous extract on the central nervous system in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 13-16, 2002a.

ADZU, B.; AMOS, S.; MUAZZAM, I.; INYANG, U.S.; GAMANIEL, K.S. Neuropharmacological screening of *Diospyros mespiliformis* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, p. 139-143, 2002b.

ALBONETTI, M.E.; FARABOLLINI, F. Social stress by repeated defeat: effects of social behavior and emotionality. **Behav. Brain Res.**, v. 62, p. 187-193, 1984.

ALBONETTI, M.E.; FARABOLLINI, F. Behavioural responses to a single and repeated restraint in male and female rats. **Behav. Proc.**, v. 28, p. 97-110, 1992.

ALBORNOZ, A. Medicina Tradicional Herbaria. Guía de Fitoterapia. Caracas: Instituto Farmacoterápico Latino, 1993 .

ALMEIDA, R.N.; NAVARRO, D.S.; BARBOSA-FILHO, J.M. Plants with central analgesic activity. **Phytomedicine**, v. 8, p. 310-322, 2001.

AMOS, S.; ADZU, B.; BINDA, L.; WAMBEBE, C.; GAMANIEL, K. Neuropharmacological effect of the aqueous extract of *Sphaeranthus senegalensis* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 33-37, 2001.

ANGRINI, M.; LESLIE, J.C.; SHEPHARD, R.A. Effects of propranolol, buspirone, pCPA, reserpine and chlordiazepoxide on open-field behavior. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 59(2), p. 387-397, 1998.

ARAKAWA, O.; IKEDA, T. Apomorphine effects on single and paired rat open-field behavior. **Physiol. Behav.**, v. 50, p. 189-194, 1991.

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behavioral**, v. 21, p. 205-235, 1973.

ÁRVORES DO BRASIL. Disponível em [http://www.arvores.brasil.nom.br](http://www.arvores.brasil.nom.br;); <http://www.arvores.brasil.nom.br/esq.htm>. Acesso em 06.09.2005.

ÁRVORES MEDICINAIS. Disponível em <http://www.esalq.usp.br/trilhas/medicina/am18.htm>. Acesso em 06.09.2005.

AYEDOUN, M.A.; MOUDACHIROU, M.; SOSSOU, P.V.; GARNEAU, F.-X.; GAGNON, H.; JEAN, F.-I. Volatile constituents of the root oil of *Petiveria alliacea* L. from Benin. **J. Essent. Oil Res.**, v. 10, p. 645-646, 1998.

BARRIGA, G.H. Flora Medicinal de Colombia. Bogotá: Tercer Mundo Ed., v.3, II ed, 1992.

BARROS, H.M.; TANNHAUSER, S.L.; TANNHAUSER, A.L.; TANNHAUSER M. The effects of GABAergic drugs on grooming behavior in the open field. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 74, p. 339-344, 1994.

BENEVIDES, P.J.C.; YOUNG, M.C.M.; GIESBRECHT, A.M.; ROQUE, N.F.; BOLZANI, V.S. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. **Phytochemistry**, v. 57, p. 743-747, 2001.

BERG, M.E. The Ethnobotany of an Amazonian Market. **Advances in Economic Botany** v.1, p.140-149, 1984.

BERGER, I.; BARRIENTOS, A.C.; CÁCERES, A.; HERNÁNDEZ, M.; RASTRELLI, L.; PASSREITER, C.M.; KUBELKA, W. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. II. Activity of extracts and fractions of five Guatemalan plants *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62(2), p. 107-115, 1998.

BHATTACHARYA, S.K.; SATTYAN, K.S. Experimental methods for evaluation of psychotropic agents in rodents: I- Anti-anxiety agents. **Indian Journal of Experimental Biology**, p. 565-575, 1997.

BORSINI, F. Role of the serotonergic system in the forced swimming test. **Neurosci. Behav.**, v. 19, p. 377-395, 1995.

BRAGA, R.A. Plantas do Nordeste, Especialmente do Ceará. Coleção Mossoroense. 3ª ed., v. XLII, 1992.

BRANCH, L.C.; SILVA, M.F. Folk medicine of Alter do Chão, Pará, Brazil. **Acta Amazonica** v.13(5-6), p.737-797, 1983.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 6 de 31.1.95. **Diário Oficial da União**, v. 200, seção I, p. 1523-1524, 6.2.1995. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em setembro.2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria/MS nº 3.196/98. **Diário Oficial da União**, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em setembro, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria/MS nº 665/98. **Diário Oficial da União**, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em setembro, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 24.2.2000. **Diário Oficial da União**, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em setembro.2005.

BROADHURST, P.L. Determinants of emotionality in the rat: III- Strain differences. **J. Comp. Physiol.**, v. 51, p. 55-59, 1958.

BROADHURST, P.L. Drugs and the inheritance of behavior: a survey of comparative psychopharmacogenetics. New York: Plenum Press, v. 2, p. 206, 1978.

CÁCERES, A.; LÓPEZ, B.; GONZÁLEZ, S.; BERGER, I.; TADA, I.; MAKI, J. Plants Used in Guatemala for the Treatment of Dermatophytic Infections. 1. Screening for Antimycotic Activity of 44 Plant Extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 31(3), p. 263-276, 1991.

CÁCERES, A.; LÓPEZ, B.; GONZÁLEZ, S.; BERGER, I.; TADA, I.; MAKI, J. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. I. Screening of activity to bacteria, fungi and American trypanosomes of 13 native plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, p. 195-202, 1998.

CAPASSO, A.; DE FEO, V.; DESIMONE, F.; SORRENTINO, L. Pharmacological effect of the aqueous extract from *Valeriana adscendeus*. **Phytotherapy Research**, v. 10, p. 309-312, 1996.

CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 75, p. 501-512, 2003.

CHAVOIX, C.; HANTRAYE, P.; BROUILLET, E.; GUIBERT, B.; FUKUDA, H.; DE LA SAYETTE, V.; FOURNIER, D.; NAQUET, R.; MAZIERE, M. Status epilepticus induced by pentylenetetrazole modulates *in vivo* (11C) Ro 16-1788 binding to benzodiazepine receptors. Effects of ligands acting at supramolecular receptors complex. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 146, p. 207-214, 1988.

CIFUENTES, C.M.; GOMEZ-SERRANILLOS, M.P.; IGLESIAS, I.; VILLAR DEL FRESNO, A.M. Neuropharmacological profile of ethnomedicinal plants of Guatemala. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 223-228, 2001.

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

COOLS, A.R.; SPRUIJT, B.M.; ELLENBROEK, B.A. Role of central dopamine in ACTH-induced grooming behavior in rats. In: COLBERN D.L. & GISPEN W.H. (Eds), Neural Mechanisms and Biological Significance of Grooming Behavior. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 525, p. 338-350, 1988.

COOPER, J.R.; BLOMM, F.E.; ROTH, R.H. The biochemical basis of neuropharmacology. 7^a ed, Oxford University Press, New York, v. 48, p. 126-193, 1996a.

COOPER, J.R.; BLOMM, F.E.; ROTH, R.H. The biochemical basis of neuropharmacology. 7^a ed, Oxford University Press, New York, v. 48, p. 352-391, 1996b.

CORRÊA, A.D.; BATISTA, R.S.; QUINTAS, L.E.M. Plantas medicinais: do cultivo à terapêutica, Editora Vozes, 6^a ed, Petrópolis-RJ, 2003.

CORREIA, M.P. Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Imprensa Nacional. vol. I. Rio de Janeiro, Brazil: Ministério da Agricultura, v. 3, p. 266-267, 1984.

COSTAIN, D.W.; GREEN, A.R. Beta-adrenoreceptor antagonists inhibit the behavioral responses of rats to increased brain 5-hydroxytryptamine. **Br. J. Pharmacol.**, v. 64, p. 193-200, 1978.

COUSSIO J. 270 Plantas Medicinales Iberoaricanas. Cytod, Uneco. Colômbia, 1995.

CUNHA, J. M.; MASUR, J. Evaluation of psychotropic drugs with a modified open field test. **Pharmacology**, v. 16, p. 259-267, 1978.

DANDIYA, P.C.; COLLUMBINE, H. Studies on *Ancorus colomus*: pharmacological actions for essential oil. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 125, p. 353-359, 1959.

DANDIYA, P.C.; GUPTA, B.D.; GUPTA, M.L.; PATNI, S.K. Effects of LSD on open field performance in rats. **Psychopharmacology**, v. 15, p. 333-340, 1969.

DE LIMA, T.C.; MORATO, G.S.; TAKAHASHI, R.N. Evaluation of antinociceptive effect of *Petiveria alliacea* (Guine) in animals. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 86 (2), p. 153-158, 1991.

DE SOUSA, J.R.; DEMUNER, A.J.; PINHEIRO, J.A.; BREITMAIER, E.; CASSELS, B.K. Dibenzyl trisulphide and trans-N-methyl-4-methoxyl-proline from *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 3653-3655, 1990.

DELLE MONACHE, F.; CUCS, S.; LUIS, E. 6-C-formyl and 6-C-hydroxymethyl flavonones from *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry**, v. 31, p. 2481-2482, 1992.

DELLE MONACHE, F.; MENICHINI, F.; LUIS, E.C.S. *Petiveria alliacea*: II Further Flavonoids and triterpenes **Gazeta Chimica Italianai**, p. 126, 1996.

DONALD, J.M.; CUTLER, M.G.; MOORE, M.R.; BRADLEY, M. Development and social behaviour in mice after prenatal and postnatal administration of low levels of lead acetate. **Neuropharmacology**, v. 20(11), p. 1097-104, 1981.

DORIA FILHO, U. Introdução à Bioestatística: para simples mortais. Negócio Editora. LEVIN J. Estatística Aplicada à Ciências Humanas, São Paulo, 1999.

DRAGO, F.; CONTARINO, A.; BUSA, L. The expression of neuropeptide-induced excessive *grooming* behavior in dopamine D1 and D2 receptor-deficient mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 365, p. 125-131, 1999.

DUBOIS, M.A.; ILYAS, M.; WAGNER, H. Cussonosides A and b, two triterpenes-saponins from *Cussonia barteri*. **Planta Medica**, v. 56, p. 80-83, 1986.

DUNHAM, N.W.; MIYA, T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficits in rats and mice. **Journal of The American Pharmaceutical Association**, v. 46, p. 208-209, 1957.

DUNN, A.J.; GUILD, A.L.; KRAMARCY, N.R.; WARE, M.D. Benzodiazepines decrease *grooming* in response to novelty but not ACTh or beta-endorphin. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 15, p. 605-608, 1981.

EKONOMOU, A.; ANGELATOU, F. Upregulation of NMDA receptors in hippocampus and cortex in the pentylenetetrazole-induced "kindling" model of epilepsy. **Neurochem. Res.**, v. 24, p. 1515-1522, 1999.

ELISABETSKY, E.; SILVA BRUM, L.F.; SOUZA, D.O. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. **Phytomedicine**, v. 6(2), p. 107-113, 1999.

FASMER, O.B.; BERGE, O.G.; TVEITEN, L. et al. Changes in nociception after 6-hydroxydopamine lesions of descending catecholaminergic pathways in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 24, p. 1441-1444, 1986.

FENG, P. et al. Further Pharmacological Screening of Some West Indian Medicinal Plants. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 16, p. 115-, 1964.

FERNANDEZ-TERUEL, A.; ESCORRIHUELA, R.M.; NUNUEZ, J.F.; ZAPATA, A.; BOIX, F.; SALAZAR, W.; TOBENA, A. The early acquisition of two-way (shuttle-box) avoidance as an anxiety-mediated behavior: psychopharmacological validation. **Brain Res. Bull. Jan.**, v. 26 (1), p. 173-176, 1990.

FERRAZ, M.B.; PEREIRA, R.B.; COELHO ANDRADE, L.E.; ATRA, E. The effectiveness of tipi in the treatment of hip and knee osteoarthritis--a preliminary report. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 86(2), p. 241-243, 1991a.

FERRAZ, M.B. et al. Tipi. A Popular Analgesic Tea: A Double-blind Cross-over Trial in Osteoarthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 92, p. 205-206, 1991b.

FERREIRA, C. Les Plantes Medicinales a Manus: Utilisation et Commercialisation. Tesis para la obtención de Diploma en Biología Vegetal Tropical. L' Universite Pierre et Marie Curie. Laboratoire de Botanique Tropicale, París, 1992.

FRANÇA, D.S.; SOUZA, A.L.; ALMEIDA, K.R.; DOLABELLA, S.S.; MARTINELLI, C.; COELHO, M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 421(3), p. 157-164, 2001.

FRANCO, I.J.; FONTANA, V.L. Ervas & plantas: a medicina dos simples., Editora Edelbra, Erechim-RS, 8ª ed, 2003.

FUJIMORI, H. Potentiation of barbital hypnosis as an evaluation method for central nervous system depressant. **Psychopharmacology**, v. 7, p. 374-377, 1965.

GARDIER, A.M.; BOURIN, M. Appropriate use of “knockout” mice as models of depression or models of testing the efficacy of antidepressants. **Psychopharmacology**, v. 153, p. 393-394, 2001.

GERMANO, D.H.P.; CALDEIRA, T.T.O.; MAZELLA, A.A.G.; SERTIE, J.A.A.; BACCHI, E.M. Topical Anti-inflammatory Activity and Toxicity of *Petiveria alliaceae*. **Fitoterapia**, v. 64(5), p. 459-462, 1993.

GERMANO, D.H.P.; SERTIE, J.A.A.; BACCHI, E.M. Pharmacological assay of *Petiveria alliaceae* II: Oral anti-inflammatory activity and gastrotoxicity of a hydroalcoholic root extract. **Fitoterapia**, v. 66(3), p. 195-202, 1995.

GIORGI, O.; ORLANDI, M.; GEIC, M.; CORDA, M.G. MK-801 prevents the decrease in 35S-TBPS binding in the rat cerebral cortex induced by pentylentetrazol kindling. **Brain Res. Bull.**, v. 27, p. 835-837, 1991.

GIRÃO, M. Farmácia em foco: informativo do CRF-CE. Tema abordado: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, nº 3, 2005.

GLENBOSKI, L.L. The Etnobotany of the Tukuna Indians Amazonas, Colombia. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, 1983.

GLOOR, P.; OLIVIER, A.; QUESNEY, L.F.; ANDERMANN, F.; HOROWITZ, S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. **Ann. Neurol.**, v. 12, p. 129-144, 1982.

GOLOUBKOVA, T.D.; HECKLER, E.; RATES, S.M.K.; HENRIQUES, J.A.P.; HENRIQUES, A.T. Inhibition of cytochrome P450-dependent monooxygenases by an-alkaloid fraction from *Helietta apiculata* markedly potentiate the hypnotic action of pentobarbital. **J. Ethnopharmacol.**, v. 60, p. 141-148, 1998.

GONZALEZ, F.G.; PORTELA, T.Y.; STIPP, E.J.; DISTASI, L.C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 77(1), p. 41-47, 2001.

GOODCHILD, C.S. GABA receptors and benzodiazepines. **Br. J. Anaesth**, v. 71(1), p. 127-133, 1993.

GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed. The Mc Graw-Hill Companies, 1996, USA.

GOTTLIEB, O.R.; KAPLAN, M.A.C. Das plantas medicinais aos fármacos naturais. *Ciência Hoje*, Rio de Janeiro, v. 15(89), p. 51-54, 1993.

GOULART, F.A.A. Municipalização: Veredas caminhos do movimento municipalista de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: ABRASCO/CONASEMS, 1996.

GUERRA, M.O.; AIA, J.G.S.; PETERS, V.M.; CABRAL, J.A.S. 1988. Screening of Amazon native plants with a potential for inhibiting fertilization in rats. **Acta Amazonica** (Supl), v.18 (1-2), p.129-134, 1988.

GUERRA, M.P.; NODARI, R.O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, M.O. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3^a ed. Porta Alegre: Ed da UFSC, p. 13-26, 2001.

HOGG, S. A review of the validity and variability of the elevathec plus-maze as na animal model of anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 54(1), p. 21-30, 1996.

HOYOS, L.S.; AU, W.W.; HEO, M.Y.; MORRIS, D.L.; LEGATOR, M.S. Evaluation of the genotoxic effects of a folk medicine, *Petiveria alliacea* (Anamu). **Mutat Res.**, v. 280(1), p. 29-34, 1992.

HUGHES, R.N. Chlordiazepoxide-modified exploration in rats. **Psychopharmacology**, v. 24, p. 462-469, 1972.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. **Pain**, v. 30, p.103-104, 1987.

JACKSON, J.H. On convulsive seizures (Lumleian Lectures) In: TAYLOR, J. (Ed.). Selected Writings of John Hughlings Jackson, v. 1, Hodder & Stoughton, London, 1931.

JENSEN, P.J.; MILLAN, N.; MACK, K.J. Cortical NMDAR-1 gene expression is rapidly upregulated after seizure. **Mol. Brain Res.**, v. 44, p. 157-162, 1997.

JETT, M.F.; MICHELSON, S. The formalin test in rat: validation of na automated system. **Pain**, v. 64, p. 19-25, 1996.

JOHANSSON, C.; AHLENIUS, S. Evidence for the involvement of 5-HT_{1A} receptors in the mediation of exploratory locomotor activity in the rat. **J. Psychopharmacol.**, v. 3, p. 32-35, 1989.

JOVICEVIC, L.; TROIANI, M.P.; CAPEZZONE DE JOANNON, A.; SASO, L.; MAZZANTI, G.; ROSSI, V. *In vitro* antiproliferative activity of *Petiveria alliacea* L. on several tumor cell lines. **Pharmacological Research**, v. 27(1), p. 105-106, 1993.

KALUEFF, A.V. Grooming and stress (in Russian). **Avix**, p. 148, 2002.

KASTURE, V.S.; KASTURE, S.B.; CHOPDE, C.T. Anticonvulsive activity of *Butea monosperma* flowers in laboratory animals. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 72, p. 965-972, 2002.

KAUL, P.N.; KULKARNI, S.K. New drug metabolism inhibitor of *marine origin*. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 67, p. 1293-1296, 1978.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DE BEER, E.J. Acetic acid for analgesic screenig. **Federation Proceeding**, v. 18, p. 412-417, 1959.

KRUK, M.R.; WESTPHAL, K.G.; VAN ERP, A.M.; VAN ASPEREN, J.; CAVE, B.J.; SLATER, E.; DE KONING, J.; HALLER, J. The hypothalamus: cross-roads of endocrine and behavioural regulation in grooming and aggression. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 23, p. 163-177, 1998.

KUBEC, R.; MUSAH, R.A. Cysteine sulfoxide derivatives in *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry**, v. 58, p. 981-985, 2001.

KUBEC, R.; MUSAH, R.A. S-Substituted cysteine derivatives and thiosulfinate formation in *Petiveria alliacea*- part II. **Phytochemistry**, v. 61, p. 675-680, 2002.

KUBEC, R.; KIM, S.; MUSAH, R.A. The lachrymatory principle of *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry**, v. 63, p. 37-40, 2003.

LESCURE, J.P.; LASLSEV, H.; ALARCÓN, R. Plantas Útiles de la Amazonia Ecuatoriana. Quito , 1987.

LISTA DE ESPÉCIES DE ÁRVORES NATIVAS- ARBORETOS- CONSTRUINDO ECOSSISTEMAS. Disponível em: http://www.arboretos.cnpm.embrapa.br/faz_sm/especies.html. Acesso em 06.09.2005.

LISTER, R.G. The use of a plus-maze anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, p. 180-182, 1987.

LOPES-MARTINS, R.A.; PEGORARO, D.H.; WOISKY, R.; PENNA, S.C.; SERTIE, J.A. The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). **Phytomedicine**, v. 9(3), p. 245-248, 2002.

LORENZI, H. Plantas daninhas do Brasil. 2ª ed. Nova Odessa, Editora Plantarum, 1991.

LORES, R.I.; CIRES PUJOL, M. *Petiveria alleaceae* L. (Anamu). Study of the Hypoglycemic Effect. **Med. Interne**, v. 28 (4), p. 347-352, 1990.

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

MacFARLAND, C.G.; REEDER, W.G. Cleaning symbiosis involving Galapagos tortoises and two species of Darwin's finches. **Zeitschrift für tierpsychologie**, v. 34, p. 464-483, 1974.

MALMBERG, A.B.; YAKSH, T.L. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U 50488H and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. **Anesthesiology**, v. 79, p. 270-281, 1993.

MALONE, M.H. Natural Products & Plant Drugs. **Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity**, 1977.

MARINI, S.; JOVICEVIC, L.; MILANESE, C.; GIARDINA, B.; TENTORI, L.; LEONE, M.G.; ROSSI, V. Effects of *Petiveria alliacea* L. on cytokine production and natural killer cell activity. **Pharmacological Research**, v. 27(1), p. 107-108, 1993.

MARTINS, E.R. Plantas medicinais: efeitos do meio na produção de fármacos. Viçosa, MG. Depto de Fitotecnia/ UFV, 1992.

MARTINS, E.R.; SANTOS, R.H.S. Plantas medicinais: uma alternativa terapêutica de baixo custo. Viçosa, MG. UFV, Imprensa universitária, 1995.

MATOS, F.J.A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas medicinais do Nordeste do Brasil, 2ª ed. Fortaleza: Editora Imprensa Universitária-UFC, 1989.

MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. Fortaleza: EUFC, 1997.

MATOS, F.J.A. *Farmácias Vivas*: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. Fortaleza: EUFC. 1998.

MATOS, F.J.A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil, 2ª ed. Fortaleza: Editora Imprensa Universitária-UFC, 2000.

MECKES, M.; CALZADO, F.; TORTORIELLO, J.; GONZALEZ, J.L.; MARTINEZ, M. Terpenoid isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on central nervous system. **Phyto. Res.**, v. 10, p. 600-603, 1996.

MILLAN, M.J. The induction of pain: na integrative review. **Prog. Neurobiol.**, v. 57, p. 1-164, 1999.

MISAS, C.A.J. The Biological Assessment of Cuban Plants.III. **Rev. Cub. Med. Trop.**, v. 31(1), p. 21-27, 1979.

MONTGOMERY, K.C. The relationship between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, v. 48, p. 254-260, 1955.

MOODY, T.W.; MERALI, Z.; CRAWLEY, J.N. The effects of anxiolytics and other agents on rat *grooming* behavior. In: COLBERN, D.L.; GISPEN, W.H. (eds.). Neural Mechanisms and Biological Significance of Grooming Behavior. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.525, p. 281-290, 1988.

MOODY, T.W.; MERALI, Z.; CRAWLEY, J.N. The effects of anxiolytics and other agents on rat *grooming* behavior. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 90, p. 281-290, 1993.

MORS, W.B. Plantas medicinais. Rio de Janeiro. **Ciência Hoje**, v. 1(3), p. 51-54, 1992.

MOURELLE, J.A.F.; RODRIGUEZ, F.M.; GUTIÉRREZ, Z.P. Ausencia de actividad antiinflamatoria del extracto acuoso liofilizado de *Petiveria alliacea* (anamu) en ratas. **Rev. Cubana Plant Med.**, v. 1(2), p. 34-37, 1996a.

MOURELLE, J.A.F.; RODRIGUEZ, F.M.; GUTIÉRREZ, Z.P. Ausencia de la accion analgesica de la *Petiveria alliacea* (anamu) en ratones. **Rev. Cubana Plant Med.**, v. 1(1), p. 16-18, 1996b.

MURRAY, C.W.; PORRECA, F.; COWNA, A. Methodological refinements to the mouse paw formalin test: na animal model of tonic pain. **J. Pharmacol. Methods**, v. 20, p. 175-186, 1988.

N'GOUEMO, P.; NQUEMBY-BINA, C.; BALDY-MOULINIER, M. Some neuropharmacological effects of an ethanolic extract of *Maprounea africana* in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 43, p. 161-166, 1994.

NEVES, E.S. Plantas medicinais na saúde pública. Silvica. São Paulo. v. 6, 1982.

OLUWOLE, F.S.; BOLARINWA, A.F. The uterine contractile effect of *Petiveria alliacea* seeds. **Fitoterapia**, v. 69(1), p. 3-6, 1998.

ONAIVI, E.S.; MAQUIRI, P.A.; TSAI, N.F.; DAVIES, M.F.; LOCU, G.H. Comparison of behavioral and central BDZ binding profile in three rat lines. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 43, p. 825-831, 1992.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Resolução WHO 42.43, 1989. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em setembro/2005.

OZTURK, Y.; AYDINI, S.; BEIS, R.; BASER, KH.C.; BERBEROGLU, H. Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. **Phytomedicine**, v. 3, p. 139-146, 1996.

PAGONOPOULOU, O.; ANGELATOU, F. Time dependent and regional distribution of [3H] nitrobenzylthioinosine adenosine uptake site binding in the mouse brain after acute pentylenetetrazol-induced seizures. **J. Neurosci. Res.**, v. 53, p. 433-442, 1998.

PAPY, J.J.; NAQUET, R. Cerebral blood flow and seizures induced by Metrazol® in the baboon. **Clin. Dev. Med.**, v. 39, p. 283-296, 1971.

PECKOLT, T.; GUSTAVO Hist. Das Plantas Mediciniais e Úteis do Brasil, 1900.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J. Neurosci. Methods**, v. 14, p. 149-167, 1985.

PEREZ, R.M.G.; PEREZ, J.A.L.; GARCIA, L.D.M.; SOSSA, H.M. Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* fruit. **J. Ethnopharmacol.**, v. 62, p. 43-48, 1998.

PETKOV, W.; STANEVA, D. The effect of a ginseng extract on adrenal cortex function. **Arzneimittelforschung**, v. 13, p. 1078-1081, 1963.

PETTIBONE, D.J.; MULLER, G.P. Alpha adrenergic stimulation by clonidine increases plasma concentration of immunoreactive beta-endorphin in rats. **Endocrinology**, v. 109, p. 798-802, 1989.

PONTE, J.J.D.; FRANCO, A.; SILVEIRA-FILHO, J. Preliminary investigation on the nematocide potentiality of Guine's plants (*Petiveria alliacea*). **Fitopatol. Venez.**, v. 9(1), p. 14-15, 1996.

PORSOLT, R.D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioural despair in mice. A preliminary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.**, v. 229, p. 327-335, 1977a.

PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, p. 730-732, 1977b.

PORSOLT, R.D.; BERTIN, A.; BLAVET, N.; DENIE, M.; JALFRE, M. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 57, p. 201-210, 1979.

PRINCE, D.A. Neurophysiology of epilepsy. **Annu Rev. Neurosci.**, v. 1, p. 395-415, 1978.

QUEIROZ, M.L.S.; QUADROS, M.R./ SANTOS, L.M.B. Cytokine profile and natural killer cell activity in *Listeria monocytogenes* infected mice treated orally with *Petiveria alliacea* extract. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 22(3), p. 501-518, 2000.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**, 5^a ed., Elsevier Editora Ltda, 2004.

RATES, S.M.R. Plants as source of drugs. **Toxicon.**, v. 39, p.603-613, 2001.

REX, A.; STEPHENS, D.N.; FINK, H. "Anxiolytic" action of diazepam and abecarnil in a modified open field test. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 53, p. 1005-1012, 1996.

RIBEIRO, B.G. O índio na história do Brasil, Global Editora e Distribuidora Ltda, São Paulo-SP, 7^a ed, p. 89; 96, 1993.

ROCHA, A.B.; DA SILVA, J.B. Thin layer chromatographic analysis of coumarins and preliminary test for some active substance in the root of *Petiveria alliacea* L. **Rev. Fac. Farm. Odontol. Araraquara**, v. 3(1), p. 65-72, 1969.

RODGERS, R.J.; CAO, B.J.; DALVI, A.; HOLMES, A. Animal models of anxiety on ethological perspective. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 3, p. 289-304, 1997.

RODRIGUES, F. Saúde sustentável: oportunidades abertas pelos fitoterápicos, Disponível em: <http://www.lead.org.br/article/view/660>, 2003. Acesso 06.09.2005.

ROLLAND, A.; FLEURENTIN, J.; LANHERS, M.C.; YOUNOS, C.; MISSLIN, R.; MORTIER, F.; PELT, J.M. Behavioural effects of the American traditional plant *Eschorascholzia californica*: sedative and anxiolytic properties. **Planta Med.**, v. 57, p. 212-216, 1991.

ROSLAND, J.H.; TJOLSEN, A.; MAEHLE, B. et al. The formalin test in mice-effects of formalin concentration. **Pain**, v. 42, p. 235-242, 1990.

RÖSNER, H.; WILLIAMS, L.A.D.; JUNG, A.; KRAUS, W. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1540, p. 166-177, 2001.

ROSSI, V. Antiproliferative Effects of *Petiveria alliacea* on Several Tumor Cell Lines. **Pharmacological Research**, v. 22 (2), p. 434, 1990.

ROSSI, V.; MARINI, S.; JOVICEVIC, L.; D'ATRI, S.; TURRI, M.; GIARDINA, B. Effects of *Petiveria alliacea* L. on Cell Immunity. **Pharmacological Research**, v. 27(1), p. 111-112, 1993.

RUFFA, M.J.; FERRARO, G.; WAGNER, M.L.; CALCAGNO, M.L.; CAMPOS, R.H.; CAVALLARO, L. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 335-339, 2002.

SANGER, D.J. Animal models of anxiety and the screening and development of novel anxiolytic drugs, In BOULTON, A., BAKER, G. & MARTIN-IVERSON, M. (Eds). Animal Models in Psychiatry, **Neuromethods**, v. 19, 1991.

SCHULTES, R.E.; RAFFAUF, R.F. The Healing Forest. Medicinal and Toxic Plants of the Northwest Amazonia . Portlan , Oregon: Dioscorides Press, 1990.

SEDELIS, M.; SCHWARTING, R.K.; HUSTON, J.P. Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. **Behav. Brain. Res.**, v. 125, p. 109-125, 2001.

SERAFIM, A.P.; FELICIO, L.F. Dopaminergic modulation of *grooming* behavior in virgin and pregnant rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 1465-1470, 2001.

SERTIE, J.A.A.; GERMANO, D.H.P.; SUDO, L.S.; HANADA, S. *Petiveria alliacea*-Analgesic effect and preclinical toxicity. **Journal of Dental Research**, v. 74(3), p. 793-793, 1995a.

SERTIE, J.A.A.; HANADA, S.; SUDO, L.S.; GERMANO, D.H.P. *Petiveria alliacea*-Antiinflammatory effect and gastric mucous protection. **Journal of Dental Research**, v. 74(3), p. 793-793, 1995b.

SHADER, R.I.; GREENBLATT, D.J. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 1398-1405, 1993.

SIEVERS, A. ARCHER, W.A.; MOORE, R.H.; MC GOVRAN, B.R. Insecticidal Tests of Plants from Tropical America. **J. Econ. Entomol.**, v. 42, p. 549, 1949.

SILVEIRA-FILHO, J.; FRANCO, A.; DA PONTE, J.J. Preliminary investigation on the nematocide potentiality of Guine's plants (*Petiveria alliacea*). **Fitopatol. Venez.**, v. 9(1), p. 14-15. 1996.

SIMEON, J.G.; KNOTT, V.J.; DUBOIS, C.; WIGGINS, D.; GERAETS, I.; THATTE, S.; MILLER, W. Buspirone therapy of mixed anxiety disorders in childhood and adolescence-a pilot-study. **J. Child. Adoles. Psychopharmacol.**, v. 4, p. 159-170, 1994.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Ed. da Universidade/UFRGS, p. 136-143, 1988.

SIQUEIRA-BATISTA, R. Mito, filosofia e medicina na grécia antiga –Relações entre a poesia épica, a filosofia pré-socrática e a medicina de Hipócrates. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2003.

SOARES, A.C. Se bem não fizer, mal também não fará. Revista Eletrônica de Ciências, nº 12, IQSC-USP, São Paulo, 2002. Disponível em: http://www.cdcc.sc.usp.br/ciencia/artigos/art_12/medicamento.html. Acesso em 06.09.2005.

SOUZA, B.A.R.M.; SOUZA, B.A.A. Forty years of brasilian research of medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 39(1), p. 53-67, 1993.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85(3), p. 367-370, 1985.

STERU, L., CHERMAT, R.; THIERRY, B.; MICO, J.A.; LENEGRE, A.; STERU, M.; SIMON, P.; PORSOLT, R.D. The automated Tail Suspension Test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 11(6), p. 659-71, 1987.

STONE, W.E. Convulsant actions of tetrazole derivatives. **Pharmacology**, v. 3, p. 367-370, 1970.

STOUT, J.C.; WEISS, J.M. An animal model for measuring behavioral responses to anxiogenic and anxiolytic manipulation. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 47, p. 459-465, 1994.

SWANSON, C.J.; HEATH, S.; STRATFORD, T.R.; KELLEY, A.E. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 58, p. 933-945, 1997.

SWINYARD, E.A. Laboratory assay of clinical of clinically effective antiepileptic drugs. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 38, p. 201-204, 1949.

SWINYARD, E.A.; BROWN, W.C.; GOODMAN, L.S. Comparative assay of antiepileptic drugs in mice and rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 106, p. 319-330, 1952.

TAKAHASKI, R.N.; PAZ, M.M. Influence of naloxone on analgesic effects of antidepressants in mice. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 20 (5), p. 607-610, 1987.

TAYLOR, L. The Healing Power of Rainforest Herbs. Disponível em: <http://www.rain-tree.com/anamu.htm>. Acesso em: 06.09.2005, 2004.

THOMSEN, C. Pentylentetrazol-induced seizures increase [3H] L-2-amino-4-phosphonobutyrate binding in discrete regions of the rat brain. **Neurosci. Lett.**, v. 266, p. 5-8, 1999.

TJOLSEN, 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.

TRABER, J.; SPENCER, D.G.; GLASER, T.; GISPEN, W.H. Actions of psychoactive drugs on ACTH- and novelty-induced behavior in the rat. In: COLBERN, D.L.; GISPEN, W.H. (eds) Neural mechanisms and biological significance of grooming behavior. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 525, p. 270-280, 1988.

TREIT, D. Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 9, p. 203-222, 1985.

UDRY, M.C.V. Tese de doutorado: Saúde e o uso da biodiversidade: caminhos para a incorporação do conhecimento tradicional na política de saúde pública, 2001. Disponível em: <http://www.abdl.org.br/filemanager/fileview/153>

VAN ERP, A.M.M.; KRUK, M.P.; MEELIS, W.; WILLEKEN-BRAMER, D. Effects of environmental stressors on time course, variability and form of self-grooming in the rat. **Behav. Brain Res.**, v. 65. p. 47-55, 1994.

VON SZCZEPANSKI, C.; ZGORZELAK, P.; HOYER, G.A. Isolation, structural analysis and synthesis of an antimicrobial substance from *Petiveria alliacea* L. **Arzneim-Forsch**, v. 22(11), p. 1975-1976, 1972.

WAMBEBE, C. Influence of some agents that affect 5-hydroxy-tryptamine metabolism and receptors on nitrazepam-induced sleep in mice. **Braz. J. Pharmacol.**, v. 84, p. 185-191, 1985.

WEI, E.T.; KIANG, J.G.; BUCHAN, P.; SMITH, T.W. Corticotropin-releasing factor inhibits neurogenic plasma extravasation in the rat paw. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 238, p. 783-787, 1986.

WHEATLEY, D. Stress and the heart: interactions of the cardiovascular system, behavioral state and psychotropic drugs. New York: Raven Press, 1981.

WHO. Pautas para la evaluación de medicamentos herbáricos. Programa de Medicina Tradicional, Ginebra: Organización Mundial de La Salud, 1991.

WILLIANSO, E.; OKPAKO, D.; EVANS, F.J. Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material. **Wiley**, Chichester, p. 228, 1996.

WILSON, W.A.; ESCUETA, A.V. Common synaptic effects of pentylenetetrazol and penicilin. **Brain Res.**, v. 116, p. 217-249, 1974.

WOLFFGRAMM, J.; MIKOLAICZY, K.C.; COPER, H. Acute and subchronic benzodiazepine-barbiturate-interactions on behavior and physiological response of the mouse. **Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.**, v. 349, p. 279-286, 1994.

WOOLFE, G.; McDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 80, p. 300-307, 1944.

YAKSH, T.L.; RUDY, T.A. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. , **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 282, p. 1242-1246, 1997.

YEH, S.Y. Potentiation of pentazocine antinociceptive by tripelenamine in the rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 235, p. 683-689, 1985.

ZANGROSSI JR, H. Modelos animais de ansiedade. In HETEM, L.A.B. ; GRAEFF, F.G. (Eds) **Ansiedade e transtornos de ansiedade**. Rio de Janeiro: Científica Nacional, p. 85-120, 1997.

ANEXO

Study of Antinociceptive Effect of Isolated Fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in Mice

Patrícia Bezerra GOMES,^a Maria Mirele da Silva OLIVEIRA,^a Carlos Renato Alves NOGUEIRA,^a Emmanuelle Coelho NORONHA,^a Lyvia Maria Vasconcelos CARNEIRO,^a José Noberto Sousa BEZERRA,^b Manoel Andrade NETO,^b Sylvania Maria Mendes VASCONCELOS,^a Marta Maria França FONTELES,^c Glauce Socorro Barros VIANA,^a and Francisca Clea Florenço de SOUSA^{*a}

^a Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceará; ^b Department of Organic Chemistry, Federal University of Ceará; and ^c Department of Pharmacy, Federal University of Ceará; Rua Cel. Nunes de Melo 1127, 60430–270, Fortaleza, Ceará, Brazil. Received May 17, 2004; accepted September 30, 2004

The acetate (FA), hexanic (FH), hydroalcoholic (FHA) and precipitated hydroalcoholic (FHAppt) fractions from the root of *Petiveria alliacea* L. were evaluated for antinociceptive effect using the abdominal constriction induced by acetic acid, hot-plate, formalin tests. The open field and rota rod tests were used to evaluate psychomotor function and myorelaxant activity. The fractions were administered intraperitoneally in mice at doses of 100 and 200 mg/kg. Inhibitions of abdominal constrictions were observed with all doses of the fractions, as compared to control. FH and FHAppt, at both doses, reduced the nociception produced by formalin in the 1st (0–5 min) and 2nd (20–25 min) phases, however FHA (100, 200 mg/kg) and FA 200 mg/kg presented significant inhibition on the 1st and 2nd phases, respectively, of this test. A reduction of the locomotor activity was observed in the open field test with all the fractions. These fractions failed to affect the motor coordination in the rota rod test. Results showed that the different fractions of *Petiveria alliacea* L. have different antinociceptive potentials as demonstrated in the experimental models of nociception in mice, supporting folk medicine use of this plant.

Key words: *Petiveria alliacea*, antinociceptive effect, abdominal constriction, hot-plate, formalin test

Petiveria alliacea L. (tipi), a shrub from Phytolaccaceae family is a perennial, subligneous, upstanding herbaceous, with characteristic garlicky odour and slender, compressed, semi-erect, mounting branches. Leaves present short petioles and are alternate, membranous, entire, sharp or acuminate at the apex and narrowing at the base. Flowers are sessile, reduced and on lean bractate ears. The fruit is capsular, reduced and cuneiform.^{1,2}

Indigenous to the Amazon Rainforest and widely distributed in other areas including tropical America, the Caribbean, Africa, Sri Lanka, and the south-eastern United States.^{3,4} It was brought by slaves to Brazil where it is popularly known as tipi, pipi, guinea root, erva-pipi, anamu, apacin, garlic guinea henweed.^{3,5} This plant is commonly used for several medicinal purposes. The roots in decoction or powder and the infusion of leaves, is employed as antispasmodic, antirheumatic (topic use), anti-inflammatory,⁶ antinociceptive,⁷ hypoglycemic and abortifacient.^{8,9} They are reputed as sudorific, anti-venereal, diuretic, sedative, antihelminthic, emmenagogue, stimulant, anesthetic and depurative.^{8–10}

Tipi was used in religious ceremony by slaves, who called the herb “to tame the master” a reference to its toxic and sedative properties. The chief pharmacologic activities of tipi (already identified in a preliminary report) relates to the areas of infectology, rheumatology and oncology.

This plant contains a diversity of biologically active compounds such as essential oil (Petiverina), saponinic glycosides, isoarborinol-triterpene, isoarborinol-acetate, isoarborinol-cinnamate, steroids, alkaloids, flavonoids and tannins.^{11–13} According to the literature, the tipi root chemical analysis have revealed coumarins, benzyl-hydroxy-ethyl-trisulfide, benzaldehyde, benzoic acid, dibenzyl trisulphide, potassium

nitrate, b-sitosterol, isoarborinol, isoarborinol acetate, isoarborinol cinnamate, polyphenols, trithiolaniamine, glucose and glycine.⁸

The recently reported studies of Benevides *et al.*,¹⁴ who isolated di-*n*-propyl disulfide, benzyl hydroxymethyl sulfide and several other antifungal polysulfides from the roots of *Petiveria alliacea* L., as well as the work of Szczepanski *et al.*¹²

Dibenzyl trisulphide, a main lipophilic compound in *Petiveria alliacea* L., has interesting biological activities, affecting, in addition to immunomodulation, microtubule-dependent cellular events and tyrosine phosphorylation-mediated MAP kinase signalling.^{15,16}

Petiveria alliacea L. is included in the Brazilian and Paraguay Pharmacopoeias and by the Japanese Directory of Drugs.

The purpose of the present study was to evaluate the antinociceptive effect of the acetate (FA), hexanic (FH), hydroalcoholic (FHA) and precipitated hydroalcoholic (FHAppt) fractions of *Petiveria alliacea* L. in different experimental models of nociception in mice.

MATERIALS AND METHODS

Plant Material The roots of tipi were collected in Pentecoste, state of Ceará, and brought to the Department of Organic Chemistry of the Federal University of Ceará (Brazil). The exsiccatae was deposited at Prisco Bezerra Herbarium under the number 30.111.

Preparation of the Fractions The roots of tipi were dried up protected from the sun, reduced to powder and then extracted exhaustively at room temperature with hydroalcoholic solution (ethanol/water, 50% v/v). The resulting solu-

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: clea@ufc.br