

DOMINGOS ALVES DE LIMA NETO

ESTUDO FITOQUÍMICO E EFEITOS ANALGÉSICOS DA
Porophyllum ruderale

**Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do grau de Doutor em Ciências -
Área de Concentração em Farmacologia.**

PIRACICABA
1996

L628e

30160/BC

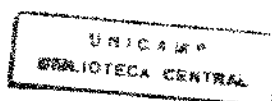
DOMINGOS ALVES DE LIMA NETO

ESTUDO FITOQUÍMICO E EFEITOS ANALGÉSICOS DA
Porophyllum ruderale

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do grau de Doutor em Ciências -
Área de Concentração em Farmacologia.

Orientadora: Profa.Dra. Maria Cecília
Ferraz de Arruda Veiga

PIRACICABA
1996



Este exemplar foi devidamente
conferido conforme rubricação
CC 706/036/83.
Piracicaba, 25 de fevereiro de 1.997.
Maurício

64.000.019

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	7/UNICAMP
	L628e
V.	C
P.A.	30160
PAGE	281/97
	0 0 0 X
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	14-05-93
N.º CPD	

CM.00098713-1

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

L628e Lima Neto, Domingos Alves.
Estudo fitoquímico e efeitos analgésicos da planta *Porophyllum ruderale* / Domingos Alves de Lima Neto - Piracicaba : [s.n.], 1996.
92f. : il.
Orientador : Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga.
Tese (doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
1. Plantas medicinais. 2. Ervas - Uso terapêutico. 3. Química vegetal. 4. Plantas - Composição. I. Veiga, Maria Cecília Ferraz de Arruda. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 581.634
- 615.321
- 547.601

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Plantas medicinais	581.634
2. Farmacognosia	615.321
3. Compostos aromáticos - Hidrocarbonetos	547.601



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 12/12/96, considerou o candidato aprovado.

1. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga.

2. Alcides Guimarães

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Alcides Guimarães.

3. Eduardo Dias de Andrade

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Eduardo Dias de Andrade.

4. Sylvio Panizza

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Sylvio Panizza.

5. Carlos Eduardo Pinheiro

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to Carlos Eduardo Pinheiro.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à meus amigos e fiéis
mestres que me iniciaram neste desafio,
Prof. Walter Radamés Accorsi e Prof.
Sylvio Panizza.

Dedico também aos meus queridos Natacha
e Enio Liova, frutos do eterno amor com
Clara Amélia.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora na Pós-Graduação, Profa. Dra. MARIA CECILIA FERRAZ DE ARRUDA VEIGA, pela amizade e apoio na orientação objetiva neste trabalho e por tudo que fez para que eu conseguisse chegar até o presente estágio de minha formação científica.

Ao Prof. Livre-docente, Doutor em Farmacologia e Anestesiologia Terapêutica, THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, Digníssimo Coordenador de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, pela compreensão, disposição e pelo permanente interesse demonstrado.

Ao Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, Assistente Doutor em Farmacologia e Anestesiologia Terapêutica, pelo constante incentivo, pelos ensinamentos e pela manifesta amizade.

Ao Prof. Dr. JOSÉ RANALLI, Livre-docente em Farmacologia e Anestesiologia terapêutica - Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, pela oportunidade concedida e pela confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. SYLVIO PANIZZA, Livre-docente do Instituto de Biociências da USP- Universidade de São Paulo, pelas orientações e sugestões quanto a seleção da planta a ser estudada.

Ao Prof. Emérito Dr. WALTER RADAMÉS ACCORSI, catedrático em Botânica - ESALQ - USP - Piracicaba, pelas primeiras lições em fitoterapia e necessárias orientações, e pelo estímulo e amizade sempre tão presente quando necessitei para a concretização do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. LUIS ANTONIO ROCHELLE, Doutor em Agronomia, que com grande carinho de mestre auxiliou-me com esclarecimentos necessários para a correta identificação botânica.

Ao Prof.Dr. JOÃO LEONEL JOSÉ, Livre-docente, Doutor em Fisiologia, pelo apoio e pela colaboração na orientação inicial deste trabalho.

Ao Prof.Dr. SERGIO HENRIQUE FERREIRA, Titular em farmacologia na Faculdade de Medicina-USP - Ribeirão Preto, pelos ensinamentos em analgesia e pela oportunidade concedida no aprendizado dos experimentos laboratoriais.

À Profa. Dra. BERENICE BORGES LORENZETTI, docente de Farmacologia da Faculdade de Medicina-USP - Ribeirão Preto, pela compreensão e pelos ensinamentos das técnicas necessárias para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. GLÓRIA EMÍLIA PITTA DE SOUZA - Depto, de Física e Química da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP - Ribeirão preto, pelo incentivo e sugestões práticas que em muito auxiliaram em meu desempenho.

Ao Prof. Dr. NICOLAI SHARAPIN, docente na UNICAMP e pesquisador do Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas - Monte Sião (C.B.P.Q.A .) - UNICAMP - pela expressa amizade e apoio concedido no aprendizado da pesquisa fitoquímica.

Aos colegas integrantes do C.B.P.Q.A., que com companheirismo e espírito científico souberam ser exímios no compartilhar o saber para comigo.

Ao Prof. Dr. LINDOLPHO CAPELLARI JUNIOR, docente do Depto. de Botânica - ESALQ-USP, pelas informações e devidas orientações na classificação botânica.

À Profa. Ms. AURORA D.L. NUNES BARBOSA, docente em Língua Portuguesa e Comunicação e Expressão, pela revisão de português deste trabalho.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro (Bolsa de Estudos) prestado, que foi de suma importância na elaboração deste trabalho.

Aos técnicos laboratoriais do Depto. de Fisiologia e do Depto. de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pelo valioso auxílio prestado na execução deste trabalho.

Ao Sr. ADEMIR LUIS XAVIER - Técnico eletrônico no CEB (Centro de Engenharia Biomédica - UNICAMP), pelo apoio e amizade e pela fabricação dos aparelhos necessários para a realização deste trabalho.

Ao Sr. MARCELO CORRÊA ALVES - Engenheiro Agrônomo - CIAGRI-ESALQ-USP - pela orientação e confecção do relatório estatístico para o presente trabalho.

À Sra. RITA DOS REIS ERCOLIN pela amizade e pelos trabalhos de digitação necessários.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Constatação da presença de princípios ativos do extrato etéreo, alcoólico e aquoso de <i>P. ruderale</i>	35
Tabela 2: Relação dos sinais demonstrados com tratamentos do extrato liofilizado de <i>P. ruderale</i>	38
Tabela 3: Valores médios, $\overline{(X)}$ do número de contorções induzidas por prostaciclina sintética, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem da inibição das contorções, após a administração do extrato liofilizado de <i>Porophyllum ruderale</i> em diferentes doses e respectivos controles com CMC (<i>Carboximetil-celulose</i>), e controle TRIS	39
Tabela 4: Quadro de análise de variância relativo a contagem do número de contorções	40
Tabela 5: Teste de amplitude estudentizada (HSD) ou Teste de Tukey.....	40
Tabela 6: Quadro de análise de variância para estudo de regressão linear referente ao número de contorções e doses de <i>Porophyllum ruderale</i>	41
Tabela 7: Parâmetros estimados da regressão linear	41
Tabela 8: Análise de variância para estudo de regressão quadrática referente ao número de contorções e doses de <i>Porophyllum ruderale</i>	42

Tabela 9: Parâmetros estimados da regressão quadrática.....	42
Tabela 10: Valores médios ($\bar{X}$) do número de contorções induzidas por ácido acético, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem de inibição das contorções, após a administração do extrato liofilizado de <i>Porophyllum ruderale</i> em diferentes doses e respectivos controles com CMC (carboximetilcelulose) e controle TRIS.....	47
Tabela 11: Quadro de análise de variância relativo a contagem do número de contorções.....	48
Tabela 12: Teste de amplitude estudentizada (HSD) ou teste de Tukey.....	48
Tabela 13: Quadro de análise de variância para estudo de regressão linear referente ao número de contorções e doses de <i>Porophyllum ruderale</i>	49
Tabela 14: Parâmetros estimados da regressão linear	49
Tabela: 15 Análise de variância para estudo de regressão quadrática referente ao número de contorções e doses de <i>Porophyllum ruderale</i>	50
Tabela 16: Parâmetros estimados da regressão quadrática.....	50
Tabela 17: Valores médios ($\bar{X}$) do tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, desvio padrão (STD), Variância (VAR) e porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos períodos de 0,30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração dos tratamentos de <i>P. ruderale</i> em diferentes doses.....	55
Tabela 18: Análise de variância do tempo de resposta no teste Tail-flick	56

Tabela 19: Teste T para comparação de médias de tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderdale* em diferentes doses em função do período de avaliação (0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos)..... 56

Tabela 20: Teste T para comparação das médias do tempo de resposta no teste Tail-flick apresentadas pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após administração de *P. ruderdale* em função da dose administrada..... 57

Tabela 21: Valores médios (X) do tempo de latência (em segundos) no teste Placa-quente, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos períodos de 0,30, 60, 90, 120, 150, e 180 minutos após a administração de *P. ruderdale* em diferentes doses..... 62

Tabela 22: Análise de variância do tempo de resposta no teste Placa-quente 63

Tabela 23: Teste T para comparação das médias do Tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentadas pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderdale* em diferentes doses em função do período de avaliação (0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos)..... 63

Tabela 24: Teste T para comparação das médias do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentadas pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após administração de *P. ruderdale* em função da dose administrada..... 64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Efeito de doses crescentes do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> no número de contorções induzidas por prostaciclina em camundongos, em função linear.....	43
Gráfico 2: Efeito de doses crescentes do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> no número de contorções induzidas por prostaciclina em camundongos, em função quadrática	44
Gráfico 3: Valores médios do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> e controles (CMC e TRIS), no teste de contorção induzida por prostaciclina.	45
Gráfico 4: Porcentagem de inibição do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> em relação ao grupo controle (TRIS), no teste de contorção induzida por prostaciclina.....	46
Gráfico 5: Efeito de doses crescentes do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> no número de contorções induzidas por ácido acético, em camundongos, em função linear	51
Gráfico 6: Efeito de doses crescentes do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> no número de contorções induzidas por ácido acético, em camundongos, em função quadrática.....	52
Gráfico 7: Valores médios do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> e controles (CMC e TRIS) no teste de contorção induzida por ácido acético	53
Gráfico 8: Porcentagem de inibição das contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i> em relação ao grupo controle (TRIS), no teste de contorção induzida por ácido acético	54

Gráfico 9. Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 300 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 500 mg/kg, nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos 58

Gráfico 10. Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Tai-flick apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração de *P. ruderale* nas doses de 300 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 500 mg/kg 59

Gráfico 11: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Tail-flick apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 300, 400, 425 e 500 mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos..... 60

Gráfico 12: Porcentagem de MEP (Máximo Efeito Possível) no teste Tail-flick apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) tratados com *P. ruderale* nas doses de 300, 400, 425, 425 e 500mg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos 61

Gráfico 13: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500 mg/kg nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos 65

Gráfico 14: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após administração de *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500 mg/kg..... 66

Gráfico 15: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Placa-quente apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos 67

Gráfico 16: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Placa-quente apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120,150 e 180 minutos 68

LISTA DE APÊNDICE

Apêndice 1 - Foto da Planta *Porophyllum ruderale* 83

Apêndice 2 - Foto dos equipamentos utilizados no teste de resposta contorsiva 84

Apêndice 3 - Foto dos equipamentos utilizados no Teste Tail-flick 85

Apêndice 4 - Foto dos equipamentos utilizados no Teste Placa-quente..... 86

Apêndice 5 - Exsicata - *Porophyllum ruderale*..... 87

LISTA DE ABREVIATURAS

CMC - Carboximetil celulose

TRIS - Hidroximetil amino metano.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	02
2. REVISTA DA LITERATURA.....	08
2.1. Descrição botânica, distribuição geográfica e efeitos terapêuticos de <i>Porophyllum ruderale</i> Cass.....	08
2.2. Fisiopatologia da dor.....	14
3. PROPOSIÇÃO	19
4. MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1. Testes fitoquímicos	20
4.2. Preparação do extrato de <i>Porophyllum ruderale</i>	24
4.3. Teste de atividades biológicas.....	25
4.4. Resposta contorsiva provocada por prostaciclina sintética (Collier & Schneider, (1972)	26
4.5. Resposta contorsiva provocada pelo ácido acético (Koster, (1959)	27
4.6. Teste de analgesia central: Tail-flick (D' Amour & Smith, (1941); Yoburn, (1984)	29
4.7. Teste de analgesia central: Placa-quente -"Hot-plate" (WOLFF, (1944)	32
4.8. Análise estatística	34
5. RESULTADOS	35
5.1. Teste Fitoquímico.....	35
5.2. Teste de atividades biológicas.....	37
5.3. Dados analíticos do teste de contorções induzidas	39

5.3.1. Resposta contorsiva provocada por prostaciclina sintética	39
5.3.2. Resposta contorsiva provocada por ácido acético	47
5.4. Dados analíticos do teste de analgesia central - Tail-flick.....	55
5.5. Dados analíticos do teste de analgesia central - Placa-quente (Hot-Plate).....	62
6. DISCUSSÃO	69
7. CONCLUSÕES	82
SUMMARY.....	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

“Doenças atacam as pessoas não como um raio em céu azul. São consequências de contínuos erros, contra a natureza”. (Hipócrates)

Demos infinitas graças a Deus por ter contemplado nosso território pátrio com tão imensa quantidade de ervas medicinais, tornando-o um maravilhoso laboratório natural e que devemos conservá-lo.

“Nas folhas e nos frutos da menor planta, a natureza põe mais sabedoria e potência do que em todos os laboratórios farmacêuticos do mundo”.

René Morgan - Pesquisador Francês

RESUMO

São atribuídas a planta *Porophyllum ruderale* algumas propriedades tais como: cicatrizante, anti-séptica, antiinflamatória, antiespasmódica, analgésica, dentre outras.

Visando a comprovação científica de algumas destas atividades, realizamos o presente trabalho com os seguintes propósitos: averiguar qualitativamente os princípios ativos do extrato de *P. ruderale* por meio de testes fitoquímicos; determinar através de testes de atividades biológicas os possíveis efeitos farmacológicos do extrato de *P. ruderale* quando administrado intraperitonealmente em camundongos, nas doses de 20, 40, 60, 80, 100 mg/kg; verificar o efeito do referido extrato quando administrado via intraperitoneal nas doses de 130, 260, 400 e 550 mg/kg, sobre o número de contorções induzidas por agentes irritantes como a prostaciclina sintética e o ácido acético, como também, sobre a inibição da sensibilidade térmica em testes de analgesia central - Tail-flick, nas doses de: 300, 400, 425 e 500 mg/kg e Placa-quente nas doses de: 150, 300, 350, 400 e 500 mg/kg.

A análise fitoquímica da planta *P. ruderale* demonstrou a presença dos seguintes constituintes: óleos essenciais, carotenóides, ácidos graxos, alcalóides, agliconas flavônicas, cumarinas, taninos catéquicos, aminas quaternárias, flavonóides, antocianinas, polissacarídeos, saponinas esteroidais ou triterpênicas e mucilagens.

Nos testes de atividades biológicas os animais apresentaram apatia, hipotonia, sedação e perda parcial do reflexo de agarrar nos membros anteriores, sugerindo uma ação desta planta a nível do sistema nervoso central.

A partir dos resultados, pode-se concluir que a planta *Porophyllum ruderale* possui potencial farmacológico, inibe as contorções abdominais induzidas pela prostaciclina e pelo ácido acético em camundongos e aumenta o tempo de latência nos testes de analgesia central Tail-flick e Placa-quente em ratos. Desta forma os dados apresentados nestes experimentos confirmam o uso da referida planta na medicina popular e na fitoterapia como analgésico e antiespasmódico.

1. INTRODUÇÃO

A humanidade tem utilizado as plantas medicinais desde seus primórdios procurando defender-se das enfermidades veiculadas pelo meio ambiente ou mesmo devido a suas condições degenerativas no transcorrer do tempo. Podemos asseverar que quase a totalidade da história da medicina encontra-se estreitamente relacionada com a utilização das plantas medicinais com exceção parcial do século XX. Com o decorrer do tempo, o homem acumulou um saber empírico a respeito das ações das plantas medicinais o que trouxe como resultado a denominada prática da medicina popular nos diversos grupos étnicos. Assim, a humanidade tem utilizado diferentes partes aéreas dos vegetais (folhas, flores, frutos, caule) e subterrâneas (raízes e tubérculos). Valendo-se, portanto, dos vegetais colocados a seu dispor pela natureza, o homem experimentando instintivamente um por um, trouxe inestimáveis benefícios para a humanidade e para a ciência. Através da observação de como os animais selecionavam os vegetais com finalidades diversas, alimento ou medicamento e pela própria experimentação no que era mais viável em termos de aplicação e administração, o homem conseguiu achar na natureza um dos principais recursos terapêuticos para alívio de seus males. A somatória desse saber acumulado, levou ao emprego da fitoterapia e a estudos concernentes a ela tais como farmacobotânica, farmacognosia e fitoquímica que sem dúvida são da maior importância para o aumento do arsenal terapêutico e possíveis soluções de doenças ainda incuráveis.

Baseando-se na experiência leiga, pesquisadores têm desenvolvido trabalhos científicos buscando o isolamento, características e determinação de estruturas dos

agentes responsáveis por esta ou aquela atividade farmacológica dos vegetais conhecidos empiricamente.

Porém, apesar da popularidade, do largo uso dos vegetais como remédios e do empenho de pesquisadores em nosso meio, poucas plantas possuem suas atividades terapêuticas realmente comprovadas à luz da ciência. Desta maneira, continua a dúvida quanto a existência ou não de seus verdadeiros efeitos terapêuticos e de seus efeitos colaterais.

Conforme afirma **BERNARDI** ⁵ (1973), baseando-se nas pesquisas de **ARMSTRONG et al. (1962)**, **JOHNSON et al. (1963)**, **KUPCHAM et al. (1964)**, **MINGOIA (1967)**, **ABRAHAM & FARNRSWORTH (1969)** e **LA FACE (1972)**, diversos medicamentos hipnóticos, sedativos, hipotensores, antihelmínticos, antineoplásicos, foram descobertos por meio da pesquisa científica com os vegetais.

Portanto, com base inicial no saber empírico, podemos constatar o desenvolvimento científico de valiosos medicamentos: digitálicos, quinina, morfina, atropina, cafeína, teobromina, teofilina, pilocarpina, fisostigmina, cocaína, codeína, hiosciamina, quinidina, escopolamina, neostigmina, efedrina, papaverina, cânfora, vincristina, vimblastina, ergotamina, salicilina, emetina, reserpina, etc., segundo **GOODMAN & GILMAN** ¹⁸ (1983).

Do ponto de vista étnico, existem várias contribuições dadas pelos conhecimentos dos europeus, negros e índios.

SIMÕES et al. ²⁶ (1989), afirmam que em nosso país houve a inserção pelos índios do uso de: Ipecacuanha (*Cephaelis ipecacuanha* (Brot A. Rich), Jaborandi (*Pilocarpus jaborandi*), Guaraná (*Paulinia cupana* H.B.K), Taiuiá (spp) *Caryaponia spp*), Erva-de-bugre (*Casearia silvestris* Swartz). Várias espécies foram trazidas pelos

européus como por exemplo: camomila (*Matricaria chamomilla* L.), Melissa (*Melissa officinalis* L.), malva (*Malva sylvestris* L.) funcho (*Foeniculum vulgare* Mill).

Os africanos contribuíram com a introdução de plantas tais como: erva-guiné (*Petiveria alliacea* L.) melão de São Caetano (*Momordica charantia* L.). Acrescentem-se também as espécies comuns aos países latino-americanos como boldo (*Peumus boldus*) e a quilaia (*Quilaia saponaria* Mol.)

O uso das plantas medicinais tem se difundido na atualidade em todas as regiões do país e em todas as camadas sociais. Pesquisas já efetuadas em bairro de Porto Alegre demonstram que existe alto índice de uso de fitoterápicos chegando a 64% em bairro de classe média (Petrópolis) e 84% em bairro popular (Vila Mapa), conforme SIMÕES et al.²⁶ (1989), op. cit. CECIN (1980).

Em outra vila popular foi constatada a presença de plantas medicinais em 88% das moradias visitadas, constituindo-se em 35% dos medicamentos encontrados nas residências, segundo SIMÕES et al.²⁶ (1989), op cit. CORRÊA (1982).

De fato, notamos que existe um amplo uso de plantas medicinais, muitas vezes oriundas de extrativismo, colocadas à disposição do comércio em farmácias, drogarias, supermercados, bancas de marreteiros ("ervateiros"), onde são propostas às pessoas os mais diferentes tipos de formas farmacêuticas e indicações terapêuticas que na maioria das vezes não têm base científica.

Com o agravamento da crise sócio-econômica, o alto custo dos medicamentos industrializados e as dificuldades na assistência médica e farmacêutica, constatamos um aumento na utilização das plantas medicinais na terapêutica e na cosmetologia.

Segundo ALZURAGAY² (1988), a OMS, com preocupação social e baseada nos conhecimentos científicos e populares já adquiridos, através de sua XXXI assembléia em maio de 1978, determinou o início do programa mundial de avaliação e utilização dos métodos empregados em "medicina popular" incluindo a fitoterapia. Isso

coloca ao mundo científico uma tarefa importante e necessária, qual seja, a de estudar meticulosa e cientificamente o abundante arsenal terapêutico encontrado na flora medicinal. O uso dos vegetais medicinais em nosso país tem sido incentivado, praticamente sem critério científico, com omissão do próprio conhecimento empírico e popular adquirido através dos tempos e do conhecimento acadêmico-científico conseguido nas universidades nas últimas décadas a respeito dos efeitos desejáveis e indesejáveis, contra-indicações e necessárias precauções.

Levando-se em conta essa tarefa, torna-se útil principalmente do ponto de vista econômico e da saúde dos menos favorecidos, incrementar o emprego das plantas medicinais, com base nas experimentações científicas para maior segurança e melhor aproveitamento da grande reserva de princípios ativos que possuímos em nosso arsenal terapêutico natural.

Deve-se destacar a importância desse trabalho de investigação científica com relação aos efeitos indesejáveis, pois sabemos que apesar dos efeitos benéficos das plantas medicinais, pode também haver os efeitos tóxicos que têm levado a inúmeras intoxicações por falha na identificação das espécies, por uso incorreto com relação às dosagens, ou por diagnósticos incorretos e auto-medicação.

De acordo com **SIMÕES et al.**²⁶ (1989), outro aspecto importante no que tange à flora medicinal é o caso do modismo que, por vezes leva ao extrativismo irracional e desastroso colocando em risco de extinção a planta “milagrosa” que foi motivo de grande propaganda. Como exemplo desse fato, podemos mencionar o acontecido com a *Jodina rhombifolia* Hook et Arn) cancrósa-de-três pontas e do ipê-roxo (*Tabebuia avellanadae* (Lorentz ex Grisebach); marcela (*Achirocline satureioides* (Lam) D.C.; taiuiá (*Cayaponia sp*) entre tantas espécies que também são comercializadas pelos grandes laboratórios multinacionais, como por exemplo: (*Pilocarpus jaborandi*) jaborandi.

Ainda conforme **SIMÕES et al.**²⁶ (1989), pode-se também observar que, embora haja uso de inúmeras espécies de plantas medicinais a nível de mercado com indicações terapêuticas, poucas são as que realmente tiveram comprovação à luz da experimentação científica quanto aos efeitos terapêuticos e colaterais, o que estabelece um desafio no aspecto de saúde pública.

Apesar dos esforços de se valorizar a fitoterapia por parte do Estado, através do Sistema Nacional de Saúde e da ex CEME – Central de Medicamentos, existe uma grande defasagem em relação à geração de uma política que venha resultar em extensa pesquisa científica e emprego terapêutico generalizado das plantas medicinais e de seus princípios ativos.

Para que haja melhor e maior margem de segurança na utilização das plantas medicinais, podemos dizer que se faz necessário enfrentar os seguintes problemas:

- grande parte dos fitoterápicos não passam por controle de qualidade;
- mau estado de conservação;
- identificação incorreta das plantas comercializadas;
- omissão dos efeitos tóxicos, colaterais e indesejáveis e ampliação no alcance dos efeitos terapêuticos por parte de pessoas inescrupulosas e de laboratórios que mercantilizam a saúde com essa prática;
- a maioria de nossa flora medicinal nativa ainda está por ser pesquisada cientificamente;
- falta de recursos para o necessário desempenho das universidades no campo da pesquisa;
- ausência de integração entre os diversos grupos de pesquisa;
- falta de uma política voltada à criação de fármacos a partir de nosso arsenal terapêutico vegetal. (**SIMÕES et al.**²⁶ (1989))

Conforme **BERNARDI**⁵ (1973), tendo pesquisado **HOEHNE** (1939), entre as diversas famílias botânicas, pode-se afirmar que possui utilização como medicamento a das *Compositae*, a que segundo Engler, forma a cúpula do reino vegetal, pois existem mais de treze mil espécies dela distribuídas em novecentos gêneros.

Essas espécies se destacam por sua complexidade não só quanto ao aspecto botânico, mas também quanto ao aspecto químico e, conseqüentemente, farmacológico, sendo muitas delas balsâmicas, eméticas, antiespasmódicas, antipiréticas, emolientes e cicatrizantes. (**BERNARDI**⁵ (1973)).

Assim, escolheu-se para o presente trabalho uma das espécies da família *Compositae*, *Porophyllum ruderale* (*Porophyllum ellipiticum* (L) Cass, vegetal de conhecimento popular que leva os nomes de “erva fresca”, “couvinha”, “couve-cravinho” sendo empregada na “medicina popular” como diaforético, cicatrizante e antisséptico, em inflamações testiculares, em moléstias uterinas, sempre na forma de infuso, conforme **BERNARDI**⁵ (1973) .

Em decorrência de seu uso e devido a densidade demográfica do *Porophyllum ruderale* no Estado de São Paulo, principalmente em nossa região, interessou-nos investigar mais a respeito de sua possível utilização em analgesia, pois é utilizada em dores causadas por contusões. (Figura 1 - Apêndice 1)

2. REVISTA DA LITERATURA

2.1. Descrição botânica, distribuição geográfica e efeitos terapêuticos de *Porophyllum ruderale* Cass

Segundo ENGLER, citado por BERNARDI ⁵ (1973), as *Compositae* estão situadas no ápice do reino vegetal assim como o ser humano está em relação ao reino animal. Possuem importância e interesse para a medicina e para a economia, pois são citadas várias espécies dessa família com diferentes aplicações.

Diversos gêneros de *Compositae* são encontrados, entre eles destaca-se o *Porophyllum* por sua densidade demográfica cosmopolita, pois, encontra-se em diversas regiões do Brasil e do mundo.

Segundo HOEHNE (1939) citado por BERNARDI ⁵ (1973), *Porophyllum ruderale* Cass (Jacq) é popularmente conhecida pelos nomes de “erva fresca”, “couve cravinho” ou “cuvinha” e, na região de Araraquara, por “picão branco”.

Conforme a monografia de JOHNSON ²⁰ (1969), sobre as plantas do gênero *Porophyllum* (*compositae: Heleniae*), a *Porophyllum ruderale* Subsp *macrocephallum* era vendida como verdura nos mercados de Vera Cruz e os nativos de vários países freqüentemente usavam as espécies do gênero *Porophyllum* com propósitos medicinais. O autor relata a existência de óleos aromáticos presentes em grande quantidade nos poros ou glândulas das folhas. Esses óleos aromáticos produzem um forte odor, quando se esmaga ou se aquece as folhas. Ainda, segundo JOHNSON, atribuem-se propriedades curativas como cicatrizante e/ou anestésica, com o uso de folhas, caules e raízes, em forma de chá forte ou em aplicação tópica.

Conforme o inventário de Plantas Medicinais do Estado da Bahia, a planta *Porophyllum ruderale* é identificada com os nomes: “erva couvinha”, “cravo-de-urubu”, “couvinha” e menciona-se o uso do decocto da folha com propriedades medicinais tais como: calmante, diaforética, emenagoga, anti-febril, vulnerária, e anti-inflamatória. (SUPLANTEC ²⁷ (1979))

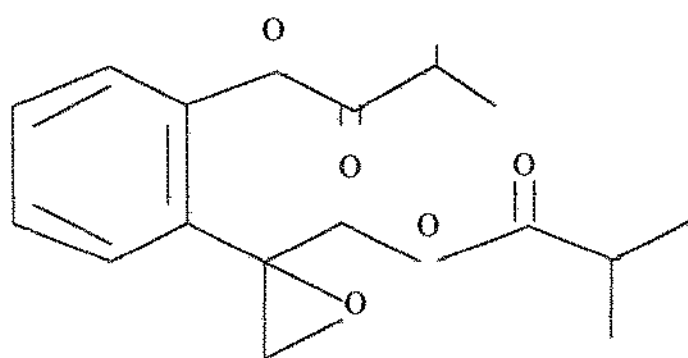
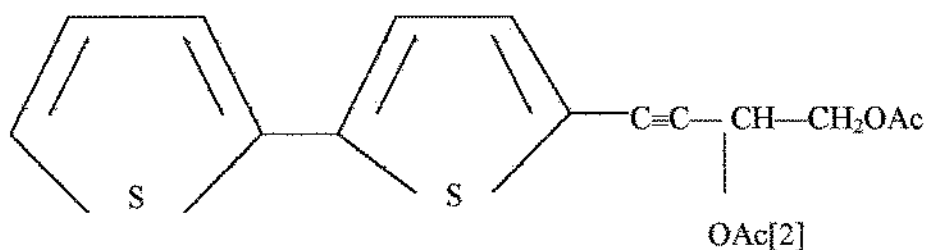
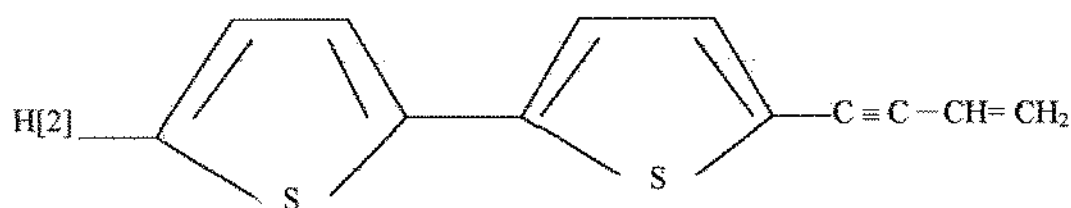
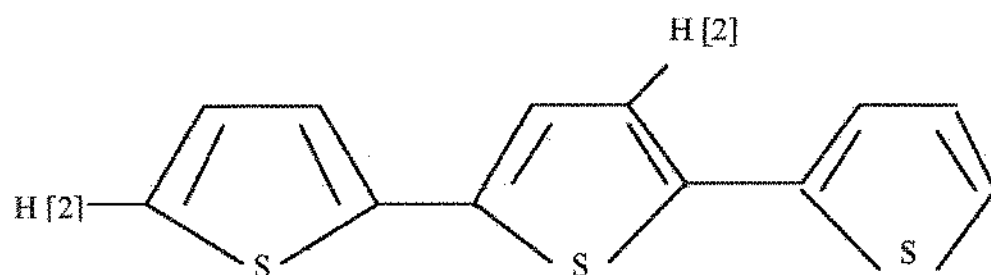
Conforme MARTIUS, citado por BERNARDI ⁵ (1973), a *Porophyllum ruderale* é uma erva anual, elevada, com folhas longamente pecioladas, elípticas, inteiras ou crenuladas, com pedicelos erectos; com papo de igual comprimento e aquênio no involúcro. Menciona para a espécie *Porophyllum ruderale* Cass a seguinte sinonímia: *Porophyllum ellipticum* Cass, *Cacalia ruderalis* Sw, *Kleinia porophyllum* Willd, *Cacalia porophyllum* Linn e *Kleinia ruderalis* Jacq.

Porophyllum ruderale Cass é descrita como sendo “erva anual”, erecta, glabra, fétida, copiosamente ramosa de 132 a 198cm de altura, de folhas todas alternas ou pouco reunidas em baixo (com pecíolo de 2,4 a 3,8cm de comprimento), elípticas, membranáceas de 2,5 a 5,0cm de comprimento, obtusas ou subaguda na base, deltóideas, subinteiras ou crenuladas, muitas vezes providas de estrias pequenas e negras; os capítulos são largamente carimbosos, com pedúnculos ascendentes de 3,5 a 5,0 cm de comprimento e mais ou menos espessos; o involúcro tem 1,9 a 2,1cm de comprimento, com brácteas um tanto rígidas, lanceoladas, agudas, e glabras, muitas vezes descoradas, negroponteadas na margem; as corolas são um tanto esverdeadas com tubo filiforme de 0,8cm de comprimento, com limbo afunilado de 0,1 a 0,2cm de comprimento e atenuado no ápice e o papo esbranquiçado e de igual comprimento para o aquênio, com 50 cerdas que, além de tortuosas são ciliadas.

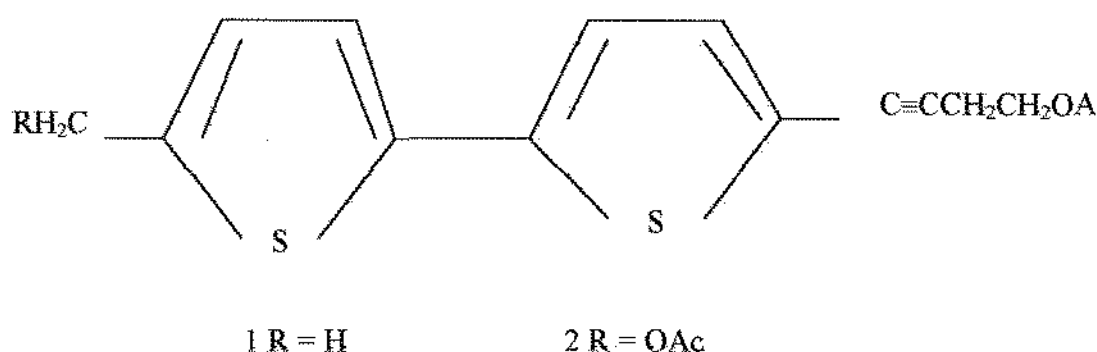
Afirma que o *Porophyllum ruderale* Cass (Jacq) situa-se disseminado por toda América tropical, na Guiana francesa, no Paraguai, na Argentina (região de Tucumã) e no Brasil (Pará, Goiás, Mato Grosso, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Santa

Catarina e Rio Grande do Sul). A presença desses gêneros em São Paulo e Paraná é confirmada por ANGELY (1965-1970), citado por BERNARDI ⁵ (1973).

Tendo pesquisado BOHLMAN F. & ZDERO C. ⁷ (1979), estes comprovam a presença de eudesmol, tiofenos, diacetato e derivados de timol em *Porophyllum ruderale*, conforme as fórmulas abaixo:



De acordo com BOHLMANN F., et al ⁸ (1980) , ainda pesquisando a ocorrência de acetilenos, confirma a presença de derivados de ditienil acetileno nas partes aéreas de *Porophyllum ruderale* . Em seus experimentos com o emprego de 100mg das partes aéreas de *Porophyllum ruderale* coletada no nordeste do Brasil e submetidas à extração com etanol-petróleo 1:3, forneceram 5mg de tertienil, 3mg de but-1-enil, ditienil e 10 mg da fórmula 1 e 5mg da fórmula 2.



Confirma e acrescenta ACCORSI et al. ¹ (1982), que a planta *Porophyllum ruderale* pertence à família *Compositae* e é denominada de “arnica-do-campo”, “arnica-do-mato”, “couvinha”, “couve-cravinho”, “erva-fresca”. Usam-se as folhas que possuem propriedades terapêuticas relacionadas com: controle da pressão arterial, arteroesclerose, varizes, hemorróidas, fadiga mental, vertigens e hemorragias. Como decocto é utilizada por sua propriedade diaforética, nas afecções uterinas e em orquite. Usada também na forma de tintura para amenizar as dores provocadas por contusões e na fadiga decorrente de exercícios físicos.

GIRAULT ¹⁷ (1987), constata que a medicina Kallawaya recomenda que a *Porophyllum ruderale* (Jacq) Cass seja utilizado em caso de cólicas usando-se as folhas frescas ou secas, em infusão com sal de cozinha, tomadas várias vezes ao dia, ou também com finalidades terapêuticas hemostáticas com aplicação das folhas frescas. Acrescenta

que também é usada como aromatizante em molho picante com pimenta (llajwa) utilizando-se as folhas moídas.

Segundo **ROIG** ²⁴ (1988), a *Porophyllum ruderale*, denominada de “Yerba porosa”, tem sido utilizada em afecções convulsivas por sua atividade antiespasmódica, sendo também sudorífera. Suas folhas e flores podem ser utilizadas na forma de infusão (chás) ou banhos de vapor, sendo eficaz em casos de tétano espontâneo ou traumático.

JOHNSON ²⁰ (1988), comenta também que os Moapa Pintes de Nevada usavam o decocto da raiz para retardar a menstruação. Na Venezuela, as raízes de *Porophyllum ruderale* são usadas para tratamento de picada de cobra e para aliviar dores reumáticas e erisipela.

PIZSOLLITO et al. ²³ (1972), demonstraram atividade antibiótica do óleo essencial do *Porophyllum ruderale* (Jacq) Cass sobre determinados microorganismos.

De acordo com **BERNARDI** ⁵ (1973), o rendimento médio do óleo essencial é da ordem de 0,28% sendo que o valor máximo obtido foi de 0,38% e o valor mínimo de 0,18% através extração por metanol, das folhas e sumidades floridas do *Porophyllum ellipticum*. (L.) Cass

Em sua análise quantitativa referente ao óleo essencial através do “processo da triangulação geométrica”, **BERNARDI** ⁵ (1973) obteve os seguintes resultados: alfa píneno: 2 a 3,5%; mirceno: 9 a 14%; limoneno: 18 a 25%; trans-ocimeno: 59 a 69%.

Informa também, que o referido óleo essencial é totalmente solúvel nos seguintes solventes: etanol, éter etílico, clorofórmio, benzeno, acetato de etila e acetona e que possui natureza complexa com registro de vinte componentes, destacando-se os hidrocarbonetos monoterpênicos como principais componentes. Ainda, em seu trabalho com os extratos hexânico e hidroalcoólico de *Porophyllum ellipticum* (L.) Cass, em realização de provas biológicas de: inibição da penetração de cercárias de *Schistossoma*

mansoni, atividade antineoplásica e atividade antibiótica e farmacológica, o extrato hidroalcoólico liofilizado apresentou fraca atividade inibidora sobre o carcinoma de Ehrlich, sendo inativo em relação à cultura de células de carcinoma epidermóide de nasofaringe humano e à leucemia linfocítica P388; entretanto, o extrato hexânico possui atividade inibitória sobre a penetração de cercarias de *Schistosoma mansoni*, apresentando atividade parassimpatomimética comparada à ação da acetil-colina, sendo também obtida fraca ação inibidora sobre quatro dos quatorze microorganismos empregados nas provas de antibiose: *Bacillus sp*; *Klebsiella sp*; *Streptococcus sp* e *Corinebacterium sp*.

BERNARDI, (1973), ainda constata em relação à atividade antibiótica do óleo essencial do *Porophyllum ellipticum* (L.) Cass (*Porophyllum ruderale*) ação bactericida e fungicida *in vitro*. O óleo essencial incorporado em excipiente apropriado ou sob a forma de creme tem sido utilizado com sucesso em casos de dermatomicoses e oncomomicoses.

Conforme **DOWNUM & TOWERS¹⁵ (1983)**, estudando *Tagetes patula*, *Dyssodia Sp* e *Porophyllum Sp* cultivadas hidropônicamente, detectaram a existência de tiofenos tais como: 5-(4-hidroxi-1-butenil) 2,2-bithienil, 5-(4-acetoxi-1-butenil) 2,2-bithienil, 5- (3-buten-1-inil), -2,2-bitienil e 2,2;5'2"-terthienil.

LIMA NETO ²¹ (1991), em estudo histométrico, demonstrou que o extrato liofilizado alcóólico de *Porophyllum ruderale* apresenta efeito cicatrizante, induzindo um aumento do número de fibroblastos, vasos sanguíneos e fibras colágenas em tecido neoformado. Através de análise química determinou que o *Porophyllum ruderale* apresenta: nitrogênio 2,27%, fósforo 0,38%, potássio 0,69%, cálcio 1,20%, magnésio 0,34%, enxofre 0,15%, boro 45 p.p.m., cobre 14 p.p.m., ferro 137 p.p.m., manganês 70 p.p.m., zinco 28 p.p.m.

LIMA NETO et al (1993) também demonstraram que o extrato hidroalcolico de *Porophyllum ruderale* apresenta eficácia antimicrobiana em relação a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* tipo A e *Streptococcus pyogenes* tipo B.

SILVA et al²⁵ (1993), determinaram que o extrato de *Porophyllum ruderale* Cass apresenta: teor de resíduo seco de 23,27%, cinzas, 27% e óleo 0,3%. O óleo essencial apresenta densidade de 0,8387, índice de refração de 1,4875, sendo solúvel em etanol absoluto. Em relação à abordagem fitoquímica, revelam a presença dos seguintes princípios ativos: óleos essenciais, flavonóides, taninos e alcalóides.

De acordo com **ANDRADE et al.**³ (1994)., a planta *Porophyllum ruderale* é também conhecida como “cravo-de-urubu” e usada na medicina popular como diaforética, emenagoga e sedativa. A composição química de seu óleo essencial, destilado de suas folhas, demonstrou ser composto de limoneno (74,6%0 e (2E, 6E) dodecadienal (21,8%).

2.2. Fisiopatologia da dor

De acordo com **GUYTON**¹⁹ (1989), embora existam especificidades relativas aos receptores da dor, os estímulos dolorosos podem levar a respostas em forma única e variada denominados, neste caso, de receptores polimodais, os quais reagem em alto limiar a estímulos intensos.

Quanto à adaptação, os receptores sensíveis à dor praticamente não se adaptam aos estímulos dolorosos.

Assim sendo, em determinadas circunstâncias, os limiares de excitação de fibras aferentes, condutoras dos estímulos dolorosos, tornam-se progressivamente

menores à medida em que haja continuidade do estímulo da dor, permitindo dessa forma, que os nociceptores fiquem gradativamente mais ativados no decorrer do tempo. A tal fenômeno de aumento de sensibilização dos receptores da dor dá-se o nome de *hiperalgesia*.

Portanto, é fácil entender a importância da pouca capacidade de adaptação dos receptores da dor pois isso implica na manutenção da consciência da dor e do estímulo lesivo que a gera durante o tempo de permanência da lesão.

Conforme **DUSS**¹⁶ (1989), todos os receptores da pele, como dos tecidos profundos, comunicam-se com a colateral de um axônio. Diversas colaterais de axônios se combinam para formar o axônio de um nervo sensitivo. Qualquer estímulo cutâneo leva à ativação não apenas de um, mas de vários tipos de receptores. A soma total dos estímulos é transmitida ao órgão central sob a forma de impulso de velocidade variável

Os corpúsculos terminais em cápsula transmitem provavelmente as qualidades epicríticas, tais como a sensibilidade aos contatos leves, a discriminação, as sensibilidades vibratória e barestésica. Já as terminações nervosas livres parecem ser responsáveis pela transmissão das qualidades protopáticas como, por exemplo, as diferenças em relação à dor ou à temperatura.

Segundo **TEIXEIRA**²⁹ (1994), o início na sequência dos eventos que leva ao fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas, são transferidas para o S.N.C.

Os receptores nociceptivos tem sua presença em terminações nervosas livres presentes nas fibras mielínicas finas A delta e amielínicas C das estruturas superficiais e profundas do tegumento, vasos sanguíneos, paredes das vísceras e nas fibras correspondentes III e IV do sistema músculo esquelético. As estimulações mecânica, térmica e/ou química intensas levam a respostas dos nociceptores relacionados com as

fibras C; enquanto que cabe aos nociceptores das fibras A delta respostas à estimulação mecânica e/ou térmicas intensas.

Ainda, conforme **TEIXEIRA (1994)²⁹**, a atividade dos receptores nociceptivos é modulada pela ação de substâncias químicas algio gênicas, liberadas em elevada concentração nos tecidos, quando ocorrem processos inflamatórios, traumáticos e/ou isquêmicos. Tais substâncias originam-se de células lesadas, leucócitos, mastócitos, plaquetas e de moléculas livres presentes no interior dos vasos sanguíneos. Destacam-se como substâncias algio gênicas: a acetilcolina, as prostaglandinas, a histamina, a serotonina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, a tromboxana, o fator de ativação plaquetário, os radicais ácidos e os íons potássio.

A influência da substância P e da calcitonina é dada através da liberação retrógrada de neurotransmissores efetuada pelas terminações nervosas livres, contribuindo para a sensibilização dos receptores nociceptivos em relação direta ou por meio de outros elementos algio gênicos. Exemplificando-se, a substância P, promove vasodilatação e liberação de histamina do interior dos mastócitos e dessa forma permite, pela permeação dos vasos sanguíneos, a entrada dos outros agentes algio gênicos presentes no ambiente tecidual.

O corno posterior da medula espinhal (C.P.M.E.) não é apenas uma estação de coleta de informações transmitidas pelos aferentes primários. Contém interneurônios que interferem no processamento das informações sensitivas, inibindo ou facilitando a transmissão dos potenciais veiculados pelos aferentes primários para os sistemas de projeção supra-segmentares. Acrescenta que, além das aferências oriundas dos nervos periféricos, as células do CPME recebem projeções originadas no córtex cerebral, nas estruturas subcorticais e no tronco encefálico, que participam no mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva. Refere-se, ainda, a estruturas que por

mecanismo de facilitação, somação e convergência de estímulos, dá-se o fenômeno de dor referida visceral e músculo-esquelética.

Mais de uma dezena de neuropeptídeos neurotransmissores foram identificados nos gânglios das raízes sensitivas e nos aferentes primários, incluindo-se entre eles a substância P, a substância K, octapeptídeo-colecisto-quinina, somatostatina, peptídeo relacionado com a calcitonina, peptídeo vasoativo intestinal, dinorfina, encefalinas, fator de liberação de corticotrofina, arginina, vasopressina, oxitocina, peptídeo liberador de gastrina, bombesina, angiotensina II e galanina, entre outros.

Consoante **TEIXEIRA**²⁹ (1994), evidencia-se também a atividade neurotransmissora nos aferentes primários de: aminoácidos como o ácido glutâmico e o aspártico, a serotonina, a dopamina, a tirosina e a adenosina. Assim, a presença de múltiplos neurotransmissores levaria a possível relação com a codificação do estímulo nociceptivo periférico. Admite-se que o peptídeo vasoativo intestinal estaria vinculado ao mecanismo de aferência nociceptiva visceral; e que o ácido glutâmico e o ácido aspártico estariam envolvidos com a transmissão da informação nociceptiva aguda e a substância P com a veiculação da dor crônica.

Conforme, **CORREA**¹¹ (1994), do ponto de vista fisiopatológico, a dor por nocicepção ocorre como resultado da ativação de nociceptores em tecidos cutâneos e profundos. Os receptores sensoriais, preferencialmente sensíveis a estímulos nocivos ou potencialmente nocivos, estão presentes na pele, músculos, tecidos conjuntivos e vísceras torácicas e abdominais. Tais estruturas possuem aparência morfológica bem definida à microscopia óptica e eletrônica e, fisiologicamente, caracterizam-se pelos seus padrões de reações a estímulos cutâneos, mecânicos, térmicos e químicos. Assim que essas unidades são ativadas, os nociceptores conduzem impulsos via fibras aferentes mielínicas finas A delta, ou pelas fibras não mielínicas C.

Estudos fisiológicos têm demonstrado que os nociceptores não são ativos espontaneamente, porém, podem ser sensibilizados, em especial, depois de dano térmico da pele. A sensibilização manifesta-se como uma diminuição do limiar de ativação após o dano, intensidade aumentada da reação a um dano prejudicial ou pelo aparecimento de atividade espontânea. A sensibilização de nociceptores pode dar-se dentro de minutos após um dano térmico e pode durar horas. Especula-se que isso venha a ser a relação fisiológica da hiperpatia, que se dá depois de um dano térmico na pele, e também, um mecanismo de dor persistente no homem. Refere-se a essa sensibilização nociceptiva como decorrente da presença de substâncias químicas tais como o íon potássio, bradicinina e prostaglandinas liberadas como resultado de dano tecidual.

Conforme **CORREA¹¹ (1994)**, a irritação das superfícies mucosa e serosa, a torção ou tração do mesentério, a distensão ou contração de uma víscera oca ou outro tipo de impacto traumático implica na ativação dos nociceptores viscerais.

A dor nociceptiva, tal como ocorre na infiltração tumoral ou no processo inflamatório, promove a liberação associada de mediadores químicos algio gênicos na pele, osso e vísceras, que ativam e sensibilizam os nociceptores. Tal fato cria atividade espontânea e sensibiliza fibras nociceptivas, resultando em dor. Os impulsos aferentes são conduzidos ao sistema nervoso central (SNC) por meio das fibras A delta ou fibras C. A penetração dessas fibras dá-se lateralmente na raiz dorsal da medula fazendo sinapse nas lâminas superficiais (I e II) e profundas V do corno posterior. Neste ponto ativam sistemas nociceptivos ascendentes, tais como o trato espinotalâmico, espinocervical e espinorreticular, criando condições da percepção consciente da dor.

A sensibilização dos nociceptores manifesta-se como uma diminuição do limiar de ativação, intensidade aumentada da reação, ou pelo aparecimento de atividade espontânea.

3. PROPOSIÇÃO

Com a finalidade de contribuir com o conhecimento do arsenal terapêutico natural da flora no Brasil, propomo-nos a um estudo do extrato liofilizado de *Porophyllum ruderale* e verificação da presença de princípios ativos, com os seguintes objetivos:

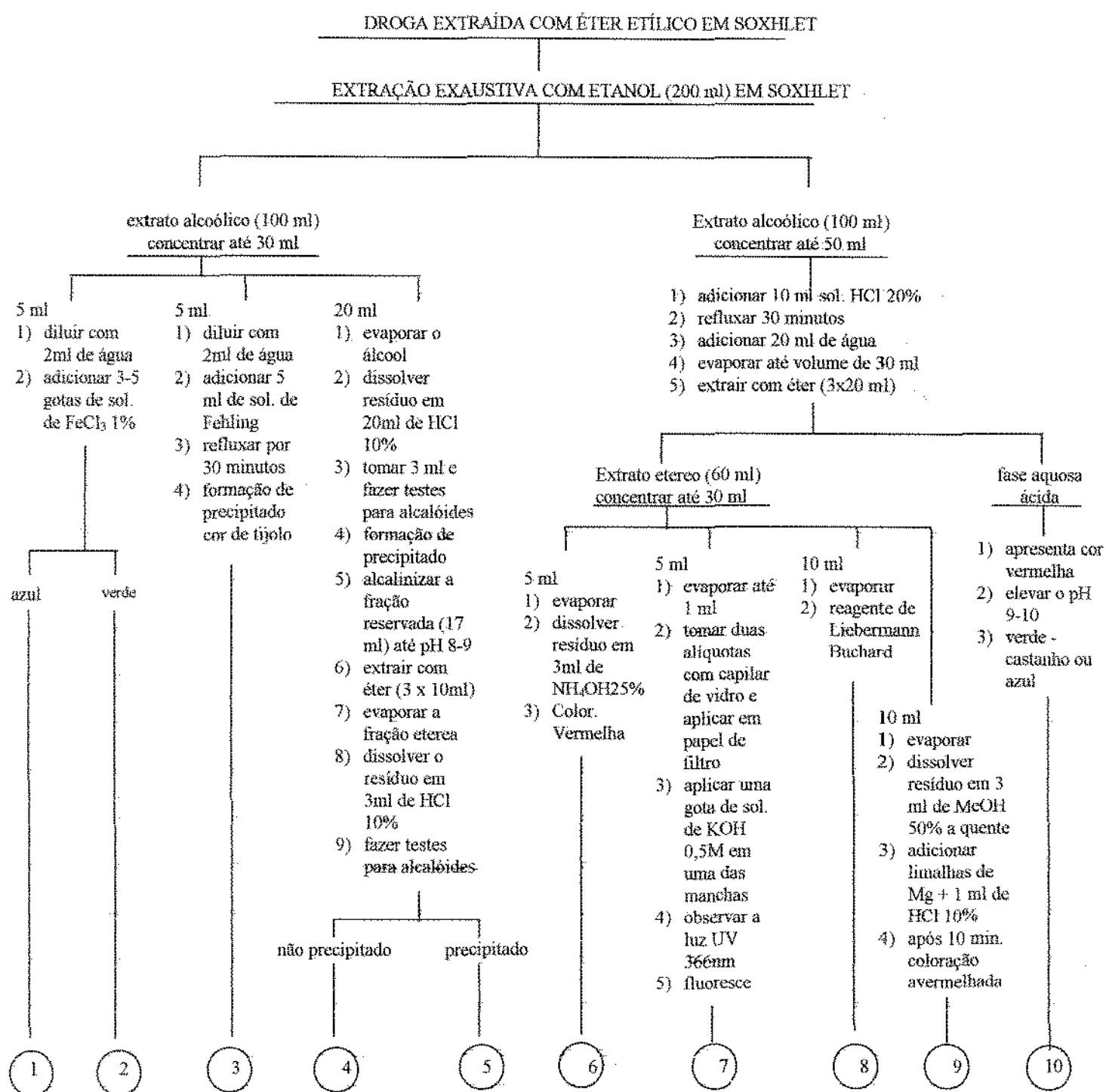
1. Averiguar qualitativamente os princípios ativos do extrato de *Porophyllum ruderale*, por meio de testes fitoquímicos.
2. Observar possíveis efeitos farmacológicos do extrato de *Porophyllum ruderale* pela aplicação de testes de atividades biológicas em camundongos.
3. Verificar os efeitos do extrato etanólico da *Porophyllum ruderale* sobre o número de contorções abdominais induzidas por prostaciclina sintética em camundongos (COLLIER & SCHNEIDER¹⁰ (1972)) e pelo ácido acético (KOSTER (1959)).
4. Verificar os efeitos do extrato etanólico da *Porophyllum ruderale* usando-se os testes específicos de analgesia central em ratos: *Tail-flick* (D'AMOUR¹⁴ (1941)) e *Hot-plate*. (WOLFF³⁰ (1944)).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Testes fitoquímicos

A planta foi devidamente identificada pelo Departamento de Botânica da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” em Piracicaba, em 10 de outubro de 1990, conforme apêndice 5. Após a identificação procedeu-se à semeadura e cultivo. A coleta foi efetuada entre os meses de dezembro a fevereiro e a secagem foi realizada em estufa ventilada.

O material vegetal foi colhido em canteiros cultivados no horto-mãe da UNIMEP, passando pela seleção e limpeza convencional, eliminando-se raízes e caules ficando-se apenas com as folhas e capítulos florais. Adotou-se para os testes fitoquímicos a marcha sistemática de I. Ciulei, modificada, empregada rotineiramente na UNICAMP no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas CPBQA.



DROGA EXTRAÍDA COM ÁLCOOL (EM SOXHLET)

- 1) transferir para um balão (fundo redondo 500 ml)
- 2) adicionar 200 ml de água destilada
- 3) refluxar durante 2 horas
- 4) filtrar (funil de buchner) e recolher o precipitado

Extrato aquoso (100 ml)

extrato aquoso (100 ml)

- 1) hidrolisar (refluxo) com 20 ml de HCl conc.
- 2) repetir procedimento para extr. Atanólico hidrolisado

5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	3 ml	30 ml	
1) adicionar 3 ml de água	1) adicionar 10 ml de acetona	1) adicionar 1 ml de solução de Fehling	1) evaporar em capsula de porcelana ate a secura	1) adicionar 45 ml de água	1) diluir com 2 ml de água	1) alcalinizar com NH ₄ OH conc. Até pH 8-9	
2) adicionar 2 gotas de solução de Lugol	2) adicionar 5 gotas de hematoxilina	2) refluxar por 30 min	2) adicionar 5 gotas de ac. Sulfúrico	2) agitar vigorosamente por 10 min.	2) adicionar 3-4 gotas de solução de FeCl ₃	2) extrair com éter (3 x 30 ml)	
3) coloração azul	3) agitação vigorosa	3) formação de precipitado cor de tijolo	3) adicionar 3-4 gotas de solução de timol.	3) observar a presença de espuma durante 20 minutos		3) evaporar até a secura	
	4) filtração		4) coloração vermelha			4) dissolver o resíduo em 10 ml de HCl 10% a quente	
	5) precipitação violeta					5) dividir em três porções iguais	
						a) Reagente de Mayer	
						b) Ácido Silicotungstico	
						c) Padrão	
						6) formação de precipitado floculento	
					azul verde		
1	2	3	4	5	6	7	8

- Legenda:**
- 1 - Amido
 - 2 - Mucilagens
 - 3 - Compostos redutores
 - 4 - Polissacarídeos
 - 5 - Saponinas esteroidais
 - 6) Taninos gálicos
 - 7) Taninos catequicos
 - 8 - Alcalóides

Tais procedimentos objetivaram averiguar a presença das seguintes substâncias ativas nos extratos etéreo, alcoólico e aquoso:

- Extrato etéreo: óleos essenciais, esteróides ou triterpenos, carotenos, ácidos graxos, emodóis, alcalóides, cumarinas e flavonóides;
- Extrato alcoólico: taninos, compostos redutores, alcalóides, antracenosídeos, esteróides ou triterpenos, cumarinas, flavonóides e antocianosídeos;
- Extrato aquoso: amido, mucilagens, polioses, compostos redutores, taninos, alcalóides, saponinas, antracenosídeos, cumarinas, esteróides ou triterpenos, flavonóides e antocianosídeos.

4.2. Preparação do extrato alcoólico liofilizado de *Porophyllum ruderale*

A obtenção do material vegetal foi feita através do plantio, cultivo e colheita no Horto mãe de plantas medicinais da Fazendinha no Campus Taquaral da Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP.

Trabalhou-se com as folhas e capítulos florais da planta *Porophyllum ruderale*, realizando-se a necessária limpeza, retirando-se as folhas caducas e contaminadas. Uma vez lavadas e secas, foram colocadas à sombra para secagem em temperatura ambiente. Depois de secas as folhas e capítulos florais foram trituradas e moídas transformando-as em pó, em moinho martelo. Usando-se maceração a frio, o pó resultante foi colocado em contato com o solvente em frascos de cor âmbar. O solvente usado foi o álcool de cereais com teor de 70° obtido a partir de álcool 95°; volume de 720 ml de álcool, e adição de 280 ml de água destilada.

A proporção de planta seca utilizada foi de 100 g. para 1 litro de solvente. Após oito dias de maceração, com agitações de duas vezes ao dia, o preparado foi coado,

espremido e filtrado, acrescentando-se ao líquido obtido solvente da mesma graduação alcoólica para obtenção do mesmo volume inicial, coando-se o solvente sobre a droga espremida.

Posteriormente, o líquido obtido foi submetido à evaporação lenta à temperatura inferior a 70°C em aparelho rotavapor, obtendo-se assim o extrato alcoólico da *Porophyllum ruderale*, o qual passou por processo de liofilização. (ORNELLA C. (1981))

4.3. Teste de atividades biológicas

Foram utilizados nesse teste de atividades biológicas, 36 camundongos albinos (*M. musculus albinus*) jovens, machos, pesando em média 25g, provenientes do Biotério Central da Unicamp, distribuídos em 6 grupos experimentais.

Cada grupo de animais recebeu intraperitonealmente, os seguintes tratamentos:

Grupo 1 (Controle): Água destilada

Grupo 2 (Tratado): Extrato *Porophyllum ruderale* 20mg/kg

Grupo 3 (Tratado): Extrato *Porophyllum ruderale* 40mg/kg

Grupo 4 (Tratado): Extrato *Porophyllum ruderale* 60mg/kg

Grupo 5 (Tratado): Extrato *Porophyllum ruderale* 80mg/kg

Grupo 6 (Tratado): Extrato *Porophyllum ruderale* 100mg/kg

Os tratamentos foram conduzidos de maneira cega para evitar problemas de tendenciosidade, sendo que o volume máximo injetado foi padronizado em 0,5 ml em dose única.

O grupo controle recebeu 0,5 ml de água destilada, enquanto que os grupos tratados foram submetidos a doses crescentes do extrato da *Porophyllum ruderale*.

Após os tratamentos observaram-se os sinais das atividades biológicas segundo a intensidade dos efeitos de (0 a 4) nos intervalos de tempos de 5', 10', 15', 30', 2, 4, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 horas.

4.4. Resposta contorsiva provocada por prostaciclina sintética (Collier & Schneider,¹⁰ 1972)

Nesse teste utilizaram-se 42 camundongos albinos (*M. musculus albinus*) jovens, machos, pesando em média 25g, provenientes do Biotério Central da Unicamp.

Distribuíram-se os animais em dois grupos: Grupo A e Grupo B, sendo que o Grupo A foi subdividido em cinco subgrupos de animais tratados com *Porophyllum ruderale* em diferentes doses, e o grupo B com dois subgrupos controle.

Por via intraperitoneal foi administrado para cada grupo experimental os seguintes tratamentos:

Grupo A

Sub-grupo 1: Extrato *Porophyllum ruderale* 130mg/kg

Sub-grupo 2: Extrato *Porophyllum ruderale* 260mg/kg

Sub-grupo 3: Extrato *Porophyllum ruderale* 400mg/kg

Sub-grupo 4: Extrato *Porophyllum ruderale* 550mg/kg

Sub-grupo 5: Extrato *Porophyllum ruderale* 600 mg/kg

Grupo B

Subgrupo 1: Tampão TRIS 0,2M (pH=8,0)

Subgrupo 2: Carboximetil celulose 0,5%

Os tratamentos foram conduzidos de maneira cega a fim de evitar-se problemas de tendenciosidade. Estabeleceu-se em 0,5 ml o volume máximo a ser injetado em dose única.

Para a administração do extrato foi utilizado o Tween 80 para melhor solubilidade.

Após 30 minutos dos tratamentos citados, foi administrado a cada animal por via intraperitonal a prostaciclina sintética na dose de 10 µg/kg, dessa forma induzindo a deflagração da resposta contorsiva (COLLIER & SCHNEIDER¹⁰ (1972)).

De modo imediato, depois da administração da prostaciclina sintética deu-se início à contagem do número de contorções de cada animal, colocados em câmara de observação, conforme figura 2 - apêndice 2.

Foram anotados os números de contorções e os resultados foram mensurados em número total de contorções no período de 15 minutos, e em porcentagem de inibição das contorções dos grupos tratados em relação aos grupos controles.

4.5. Resposta contorsiva provocada pelo ácido acético (Koster (1959))

Nesse teste utilizaram-se 42 camundongos albinos (*M. musculus albinus*) jovens, machos, pesando em média 25g, provenientes do Biotério central da Unicamp.

Distribuíram-se os animais em dois grupos: Grupo A e Grupo B; sendo que o Grupo A foi subdividido em cinco sub-grupos de animais tratados com *Porophyllum ruderale* em diferentes doses, e o Grupo B com dois subgrupos controles.

Por via intraperitoneal foi administrado para cada grupo experimental os seguintes tratamentos:

Grupo A

Subgrupo 1: Extrato *Porophyllum ruderale* 130mg/kg

Subgrupo 2: Extrato *Porophyllum ruderale* 260 mg/kg

Subgrupo 3: Extrato *Porophyllum ruderale* 400 mg/kg

Subgrupo 4: Extrato *Porophyllum ruderale* 550 mg/kg

Subgrupo 5: Extrato *Porophyllum ruderale* 600 mg/kg

Grupo B

Subgrupo 1: Tampão TRIS 0,2 M (pH=8,0)

Subgrupo 2: Carboximetil celulose 0,5 %

Os tratamentos foram conduzidos de maneira cega a fim de evitar-se problemas relacionados à tendenciosidade. Estabeleceu-se em 0,5ml o volume máximo a ser injetado em dose única.

Para a administração do extrato foi utilizado o Tween 80 para melhor solubilidade.

Após 30 minutos dos tratamentos citados, foi administrada por via intraperitoneal a solução de ácido acético a 0,6% em salina (V/V na dose de 60 mg/kg, constituindo-se essa solução no fator de deflagração da resposta contorsiva. (KOSTER (1959))

De modo imediato, depois da administração da solução de ácido acético, deu-se início à contagem do número de contorções de cada animal no período de quinze minutos.

Para melhor visualização colocaram-se os animais em câmara de observação.

Foram anotados os números de contorções e os resultados foram mensurados em número total de contorções no período de quinze minutos e em porcentagem de inibição das contorções dos grupos tratados em relação aos grupos controles.

4.6. Teste de Analgesia Central: Tail-flick (D'Amour e Smith ¹⁴ (1941); Yoburn³¹ (1984))

Utilizaram-se nesse teste 60 ratos *Rathus norvegicus albinus, wistar*, jovens, machos pesando em média 170g, oriundos do biotério central da Unicamp.

Distribuíram-se os animais em seis grupos principais, cada um contendo dez animais.

Os testes de analgesia central foram efetuados com aparelho denominado "Tail-flick" (analgesímetro) que consiste em uma caixa de 32x34 cm dotada de uma lâmpada halogenada como fonte emissora de calor, com sistema automático de liga-desliga acoplado a cronômetro, termostato com potenciômetro para medição da temperatura e encaixe de metal para a devida colocação da cauda do animal. Usou-se também um estojo contensor de P.V.C. de 2,5x15 cm para acomodação do animal e posicionamento correto, conforme figura 3 - apêndice 3.

Primeiramente, cada animal foi marcado no ponto a seis centímetros da extremidade da cauda com a finalidade de não haver discrepância quanto a área a ser estimulada. Logo após, trabalharam-se e manipularam-se os animais de forma a habituá-los a colocar a cauda em repouso na posição certa dentro do encaixe e em cima da fonte emissora de calor.

Antes de se efetuarem os tratamentos, cada animal foi submetido a duas leituras do tempo de latência de retirada da cauda de cima do foco emissor de calor e

foram escolhidos os animais que ficaram na margem entre 2,5 e 4,0", sendo que cada animal (ou grupo de animais) foi considerado controle de si próprio. Para isso ser efetuado, a cauda de cada animal foi colocada sobre o calor despreendido da lâmpada halogenada com o animal dentro do estojo para melhor manuseio. Após isso, acionou-se o aparelho para a produção de aquecimento de 60°C controlado pelo termostato e potenciômetro, efetuando-se a leitura do tempo de latência assim que o animal retirava a cauda do foco de aquecimento de forma automática, pois esse movimento era acusado imediatamente pelo cronômetro acoplado.

Após essa fase, foram efetuados os tratamentos de maneira cega para coibir problemas de tendenciosidade, sendo que as etiquetas dos frascos contendo os diferentes tratamentos foram lacradas e apenas ao final do teste foram averiguados os seus conteúdos. Estabeleceu-se em 1,0 ml o volume máximo a ser injetado em dose única e os tratamentos foram efetuados pela via intraperitoneal com o extrato liofilizado suspenso em Tween 80 para facilitar a aplicação. Assim, foram efetuados os tratamentos conforme o que se menciona a seguir:

Grupo 1: Carboximetilcelulose 0,5% (CONTROLE)

Grupo 2: Extrato *Porophyllum ruderale* 300mg/kg

Grupo 3: Extrato *Porophyllum ruderale* 400mg/kg

Grupo 4: Extrato *Porophyllum ruderale* 425mg/kg

Grupo 5: Extrato *Porophyllum ruderale* 450mg/kg

Grupo 6: Extrato *Porophyllum ruderale* 500mg/kg

Após os tratamentos administrados, foram efetuadas as leituras do tempo de latência, ou seja, o tempo em que o animal tolerou a cauda em cima da fonte de aquecimento. Tais leituras foram realizadas em intervalos de tempo de 30' entre uma e

outra, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos. O tempo de latência de retirada da cauda antes da administração do extrato foi considerado período zero.

A avaliação do método da resposta antinociceptiva é fornecida através da diferença do tempo de latência para a retirada da cauda, de cima da fonte de aquecimento, antes e depois do tratamento, sendo que são consideradas para cálculo as médias de cada grupo e seu desvio-padrão. Após isso, efetuaram-se os cálculos do máximo efeito possível (MEP), por meio da seguinte fórmula (D'Amour, 1941):

$$\text{Porcentagem MEP} = \frac{T_{\text{teste}} - T_{\text{controle}}}{T_{\text{corte}} - T_{\text{controle}}} \times 100$$

onde:

T_{teste} é o tempo de latência de retirada da cauda, após serem efetuados os tratamentos.

T_{controle} é o tempo de latência de retirada da cauda, obtido da média das duas leituras realizadas antes dos tratamentos.

T_{corte} é o tempo máximo de permanência da cauda, o qual foi padronizado em seis segundos.

4.7. Teste de analgesia central: PLACA-QUENTE – "Hot-plate" (WOLFF³⁰ 1944)

Utilizaram-se nesse teste 42 ratos *Rattus norvegicus albinus*, wistar: jovens, machos, pesando em média 170g, oriundos do Biotério Central da Unicamp.

Distribuíram-se os animais em sete grupos principais, cada um contendo seis animais.

Os testes de analgesia central também foram efetuados em aparelho "Hot-plate" (Placa-quente) que consiste em uma caixa de 30x30cm dotada de placa metálica com resistência elétrica como fonte de aquecimento, termostato, potenciômetro e cronômetro acoplados. Ao redor da placa metálica acoplou-se parede de plástico acrílico transparente e foi colocado um espelho pelo lado de trás com a finalidade de melhor visualização dos movimentos, conforme figura 4 - apêndice 4.

Anteriormente aos tratamentos, cada animal foi submetido a duas leituras do tempo de latência para obtenção da resposta sobre a superfície aquecida a 55° C, (representada pelo ato de lamber a pata traseira e/ou batidas da pata traseira na superfície aquecida). Foi considerado cada animal controle de si próprio. (WOLFF³⁰, 1944))

Logo após, os animais de cada grupo receberam via intraperitoneal os seguintes tratamentos, conduzidos de maneira cega a fim de evitar-se problemas de tendenciosidade. Houve cuidado de etiquetar-se os frascos com o devido lacre, contendo os diferentes tratamentos, os quais apenas ao final do teste tinham os seus conteúdos averiguados.

Grupo 1: Carboximetilcelulose 0,5% (CONTROLE)

Grupo 2: Extrato *Porophyllum ruderale* 150mg/kg

Grupo 3: Extrato *Porophyllum ruderale* 300mg/kg

Grupo 4: Extrato *Porophyllum ruderale* 350mg/kg

Grupo 5: Extrato *Porophyllum ruderale* 400mg/kg

Grupo 6: Extrato *Porophyllum ruderale* 450mg/kg

Grupo 7: Extrato *Porophyllum ruderale* 500mg/kg

O volume máximo a ser injetado foi estabelecido em 1,0 ml em dose única.

Após os tratamentos, cada animal foi colocado sobre a superfície aquecida a 55°C e realizaram-se as leituras do tempo de latência para se obter a resposta antinociceptiva, em intervalos de 30' nos períodos de 30,60,90,120,150 e 180 minutos após a administração dos extratos.

O método de avaliação da resposta antinociceptiva constituiu-se da diferença do tempo de latência para obtenção da resposta, antes e depois do tratamento, onde são utilizadas as médias de cada grupo e seu desvio-padrão. Depois disso, foi calculada a porcentagem do máximo efeito possível (MEP), por intermédio da seguinte fórmula:

$$\text{Porcentagem MEP} = \frac{T_{\text{teste}} - T_{\text{controle}}}{T_{\text{corte}} - T_{\text{controle}}} \times 100$$

onde:

T_{teste} é o tempo de latência para obtenção da resposta, após efetuado os tratamentos.

T_{controle} é o tempo de latência para obtenção de resposta obtido a partir da média das duas leituras efetuadas antes dos tratamentos.

T_{corte} é o tempo de latência máximo permitido para obtenção de resposta, padronizado em 20 segundos.

4.8 Análise estatística

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente por meio de análise de médias, variâncias, desvio padrão, seguido por Teste de Student (teste T) e Teste de Tukey.

Usou-se o nível crítico para a possibilidade de rejeitar-se a hipótese de nulidade, igual ou menor do que 0,05 (5%). (SCHEFFÉ (1963) E SORAL (1969)).

5. RESULTADOS

5.1. Teste Fitoquímico

Os seguintes resultados foram obtidos no screening fitoquímico através da marcha sistemática de I. Ciulei, modificada:

Tabela 1: Constatação da presença de princípios ativos do extrato etéreo, alcoólico e aquoso de *P. ruderale*

Extrato etéreo

Constituinte químico (Princípio ativo)	Presença
Óleos essenciais	+
Triterpenos ou Esteróides	-
Carotenóides	+
Ácidos graxos	+
Alcalóides	+
Agliconas flavônicas	+
Emodóis	-
Cumarinas	+

Extrato alcoólico

Constituinte químico (Princípio ativo)	Presença
Taninos gálicos	-
Taninos catéquicos	+
Compostos redutores	-
Aminas quaternárias	+
Alcalóides	+
Antracenosídeos	-
Cumarinas	+
Esteróides triterpenos	-
Flavonóides	+
Antocianinas	+

Extrato aquoso

Constituinte químico (Princípio ativo)	Presença
Taninos gálicos	-
Taninos catéquicos	+
Compostos redutores	-
Alcalóides	-
Polissacarídeos	+
Mucilagens	+
Amido	-
Saponinas esteroidais ou Triterpênicas	+

5.2. Teste de atividades biológicas

Os animais de cada grupo demonstraram, no início dos tratamentos, hiperexcitabilidade, taquicardia, aumento de ritmo respiratório, miose, ereção de pelo, coceira nas patas traseiras e no nariz. Porém, após 2 a 3 minutos, mostraram-se apáticos, hipotônicos, e praticamente sedados ao ponto de não se moverem mesmo com estalar de dedos ou com o ato de baterem-se palmas junto a seus ouvidos. Houve também perda parcial do reflexo de agarrar nos membros anteriores. Essas reações estiveram presentes independentemente das doses acrescidas conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2: Relação dos sinais demonstrados com tratamentos do extrato liofilizado de *P. ruderale*.

[illegible]

5.3. Dados analíticos do Teste de Contorções Induzidas

5.3.1. Resposta contorsiva provocada por prostaciclina sintética

Expressam-se na tabela 3, os valores médios do número de contorções durante quinze minutos após a administração de prostaciclina sintética, assim como o desvio padrão, variância e porcentagem de inibição do número de contorções.

Tabela 3: Valores médios, (X) do número de contorções induzidas por prostaciclina sintética, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem da inibição das contorções, após a administração do extrato liofilizado de *Porophyllum ruderale* em diferentes doses e respectivos controles com CMC (Carboximetil-celulose), e com TRIS.

TRATAMENTO	X	VAR	STD	INIBIÇÃO (%)
Controle (CMC)	21,17	1,77	1,33	
Controle TRIS	21,00	2,00	1,41	1%
Porophyllum ruderale 130 mg/kg	9,33	1,47	1,21	56%
Porophyllum ruderale 260 mg/kg	8,00	2,00	1,41	62%
Porophyllum ruderale 400 mg/kg	5,83	1,37	1,17	72%
Porophyllum ruderale 550 mg/kg	1,67	1,87	1,37	92%
Porophyllum ruderale 600 mg/kg	0,67	0,67	0,82	97%

Esses valores foram submetidos à análise estatística, através de: análise de variância, teste de Tukey, regressão linear e regressão quadrática conforme mostram os respectivos quadros e tabelas adiante demonstrados.

Tabela 4: Quadro de análise de variância relativo a contagem do número de contorções

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Valor F	Pr>F
Tratamentos	6	2539.666667	423.277778	266.13	0.0001
Resíduo	35	55.666667	1.590476		
Total Corrigido	41	2595.333333			
C.V.: 13,04					
R ² : 0.978551					

Tabela 5: Teste de amplitude estudentizada (HSD) ou Teste de Tukey

Grupos de Tukey	Média	N	Tratamentos
A	21.167	6	Controle (CMC
A	21.000	6	Controle TRIS 0,5m
B	9.333	6	P. ruderae 130 mg
CB	8.000	6	P. ruderae 260 mg
C	5.833	6	P. ruderae 400 mg
D	1.667	6	P. ruderae 550 mg
D	0.667	6	P. ruderae 600 mg

Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes.
Nível mínimo de significância (alfa).....: 5%
Graus de liberdade.....: 35%
Valor crítico da amplitude estudentizada (q).....: 4,421
Quadrado médio do resíduo.....: 1,590476
Diferença mínima significativa.....: 2,2761

REGRESSÃO LINEAR

Tabela 6: Quadro de análise de variância para estudo de regressão linear referente ao número de contorções e doses de *Porophyllum ruderale*

Soma de Quadrado					
Causa da Variação	GL	Quadrados	Médio	Valor F	Pr > F
Modelo	1	1423.14270	1423.14270	183.925	0.0001
Resíduo	34	263.07952	7.73763		
C Total	35	1686.22222			
R – Quadrado: 0.8440					
Coeficiente de variação.: 35.76420					

Tabela 7: Parâmetros estimados da regressão linear

Variável	DF	Parâmetro	Erro	T para HO:	
		Estimado	Padrão	Parâmetro=0	Prob > T
Intercepto	1	17.192922	0.83480366	20.595	0.0001
Dose	1	-0.029119	0.00214712	-13.562	0.0001

REGRESSÃO QUADRÁTICA

Tabela 8: Análise de variância para estudo de regressão quadrática referente ao número de contorções e doses de *Porophyllum ruderale*

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrado		Valor F	Pr > F
		Quadrados	Médio		
Modelo	2	1523.03098	761.51549	153.991	0.0001
Resíduo	33	163.19125	4.94519		
C Total	35	1686.22222			
R – Quadrado: 0.9032					
Coeficiente de variação.: 28.59143					

Tabela 9: Parâmetros estimados da regressão quadrática

Variável	GL	Parâmetro		T para HO:	
		Estimado	Erro Padrão	Parâmetro=0	Pr > T
Intercepto	1	19.469831	0.83788670	23.237	0.0001
Dose	1	-0.058036	0.00665905	-8.715	0.0001
Dose2	1	0.000046788	0.00001041	4.494	0.0001

Número de contorções induzidas por Prostaciclina (Regressão linear)

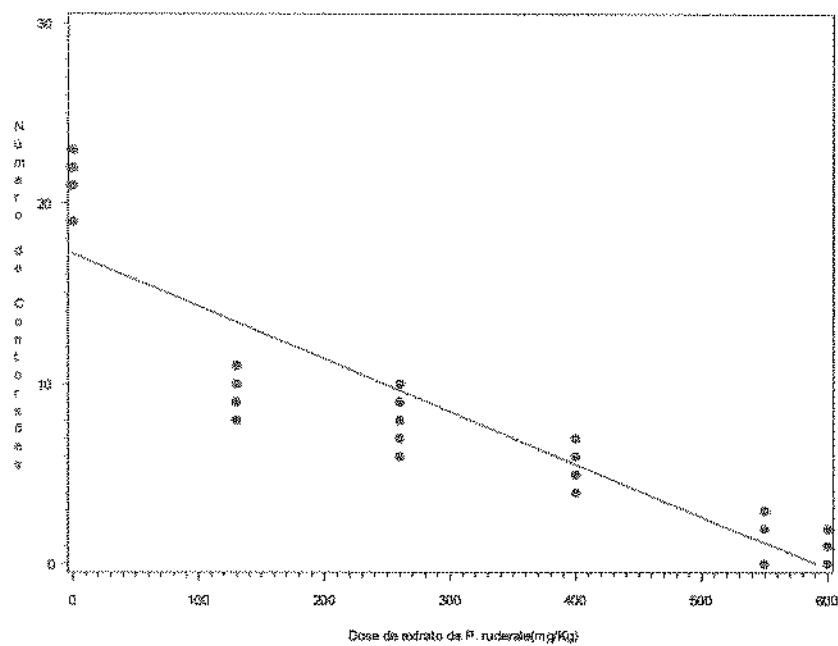


Gráfico 1: Efeito de doses crescentes do extrato de *Porophyllum ruderale* no número de contorções induzidas por prostaciclina em camundongos, em função linear.

Número de contorções induzidas por prostaciclina (Regressão Quadrática)

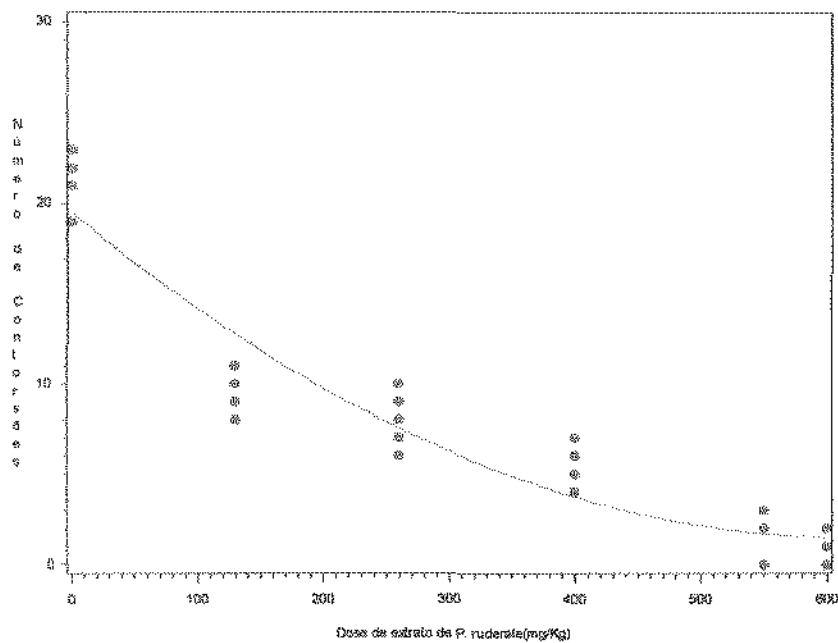


Gráfico 2: Efeito de doses crescentes do extrato de *Porophyllum ruderale* no número de contorções induzidas por prostaciclina em camundongos, em função quadrática.

Número de contorções induzidas por prostaciclina

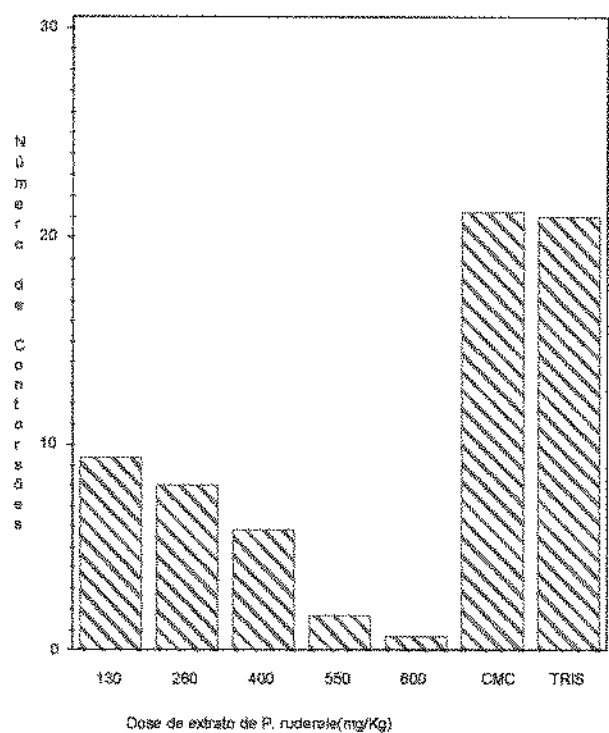


Gráfico 3: Valores médios do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de *Porophyllum ruderale* e controles (CMC e TRIS), no teste de contorção induzida por prostaciclina.

% de Inibição das contorções induzidas por Prostaciclina

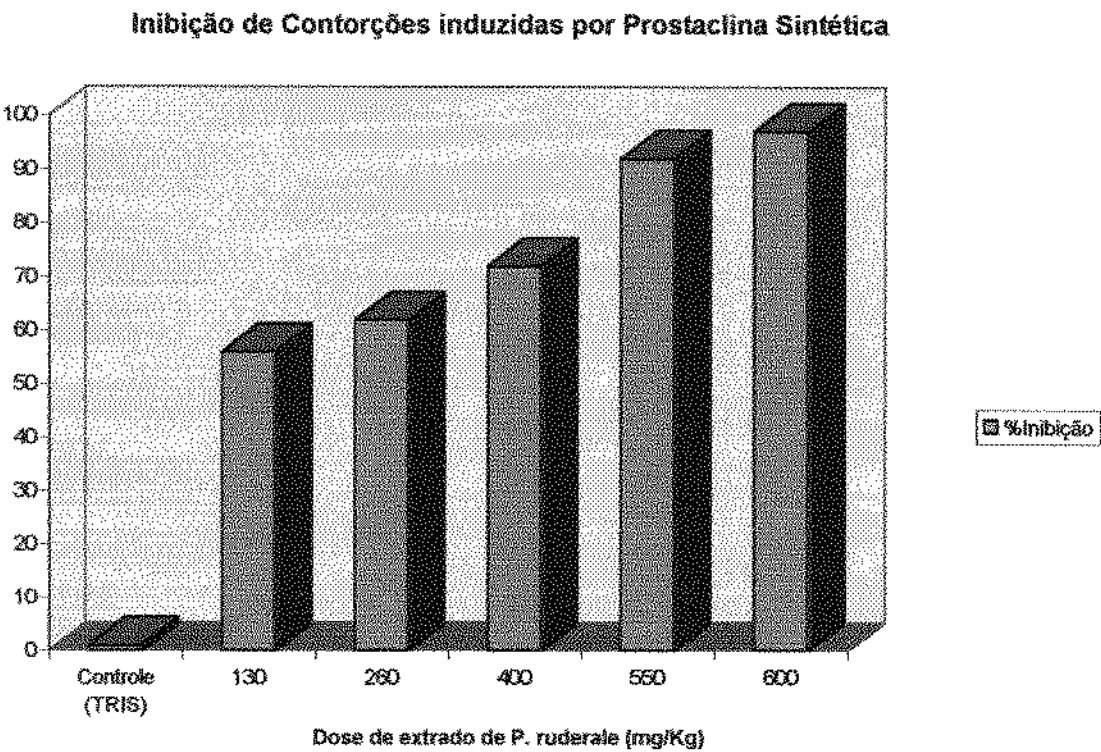


Gráfico 4: Porcentagem de inibição do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de *Porophyllum ruderale* em relação ao grupo controle (TRIS), no teste de contorção induzida por prostaciclina.

5.3.2. Resposta contorsiva provocada por ácido acético

Expressam-se na tabela 10, os valores médios do número de contorções durante quinze minutos após a administração do ácido acético, assim como o desvio-padrão, variância e porcentagem de inibição do número de contorções.

Tabela 10: Valores médios ($\bar{X}$) do número de contorções induzidas por ácido acético, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem de inibição das contorções, após a administração do extrato liofilizado de *Porophyllum ruderale* em diferentes doses e respectivos controles com CMC (carboximetilcelulose) e controle TRIS.

TRATAMENTO	$\bar{X}$	VAR	STD	INIBIÇÃO (%)
Controle (CMC)	39,67	3,87	1,97	
Controle TRIS	37,67	4,67	2,16	5%
Porophyllum ruderale 130 mg/kg	7,33	1,47	1,21	82%
Porophyllum ruderale 260 mg/kg	5,50	1,10	1,05	86%
Porophyllum ruderale 400 mg/kg	3,83	0,57	0,75	90%
Porophyllum ruderale 550 mg/kg	3,00	3,20	1,79	92%
Porophyllum ruderale 600 mg/kg	0,83	0,57	0,75	98%

Esses valores foram submetidos à análise estatística, através de: análise de variância, teste de Tukey, regressão linear e regressão quadrática conforme mostram os respectivos quadros e tabelas adiante demonstrados.

Tabela 11: Quadro de análise de variância relativo a contagem do número de contorções

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Valor F	Pr>F
Tratamentos	6	10399.80952	1733.30159	786.16	0.0001
Resíduo	35	77.1667	2.20476		
Total Corrigido	41	10476.97619			
C.V.: 10.62410					
R ² : 0.992635					

Tabela 12: Teste de amplitude estudentizada (HSD) ou teste de Tukey

Grupos de Tukey	Média	N	Tratamentos
A	39.667	6	Controle (CMC)
A	37.667	6	Controle TRIS 0,5m
B	7.333	6	P. ruderae 130 mg
CB	5.500	6	P. ruderae 260 mg
C	3.833	6	P. ruderae 400 mg
CD	3.000	6	P. ruderae 550 mg
D	0.833	6	P. ruderae 600 mg

Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes.
Nível mínimo de significância (alfa) 5%
Graus de liberdade: 35
Valor crítico da amplitude estudentizada (q): 4,421
Quadrado médio do resíduo: 2,204762
Diferença mínima significativa: 2.6799

REGRESSÃO LINEAR

Tabela 13: Quadro de análise de variância para estudo de regressão linear referente ao número de contorções e doses de *Porophyllum ruderale*

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrado		Valor F	Pr > F
		Quadrados	Médio		
Modelo	1	3844.04068	3844.04068	48.751	0.0001
Resíduo	34	2680.93154	78.85093		
C Total	35	6524.97222			
R – Quadrado: 0.5891					
Coeficiente de variação: 88.55207					

Tabela 14: Parâmetros estimados da regressão linear

Variável	DF	Parâmetro	Erro	T para HO:	
		Estimado	Padrão	Parâmetro=0	Prob > T
Intercepto		1 25.501569	2.66491700	9.569	0.0001
Dose	1	-0.047857	0.00685418	-6.982	0.0001

REGRESSÃO QUADRÁTICA

Tabela: 15 Análise de variância para estudo de regressão quadrática referente ao número de contorções e doses de *Porophyllum ruderale*

Causa de Variação GL		Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Valor F	Pr > F
Modelo	2	5607.70555	2803.85277	100.873	0.0001
Resíduo	33	917.26667	27.79596		
C. Total	35	6524.97222			

R – Quadrado: 0.8594

Coefficiente de variação.: 52.57583

Tabela 16: Parâmetros estimados da regressão quadrática

Variável GL	Parâmetro		T para HO:		
	Estimado	Erro Padrão	Parâmetro=0		Pr > T
Intercepto	1	35.069026	1.98648218	17.654	0.0001
Dose	1	-0.169363	0.01578743	-10.728	0.0001
Dose2	1	0.000197	0.00002468	7.966	0.0001

Número de contorções induzidas por ácido acético (Regressão Linear)

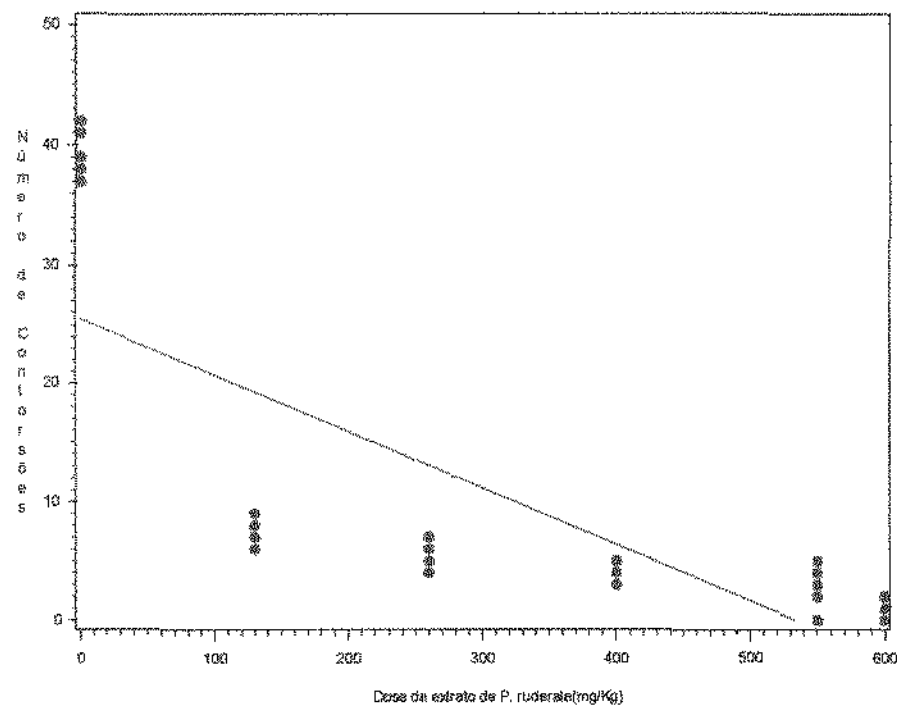


Gráfico 5: Efeito de doses crescentes do extrato de *Porophyllum ruderale* no número de contorções induzidas por ácido acético, em camundongos, em função linear.

Número de contorções induzidas por ácido acético (Regressão Quadrática)

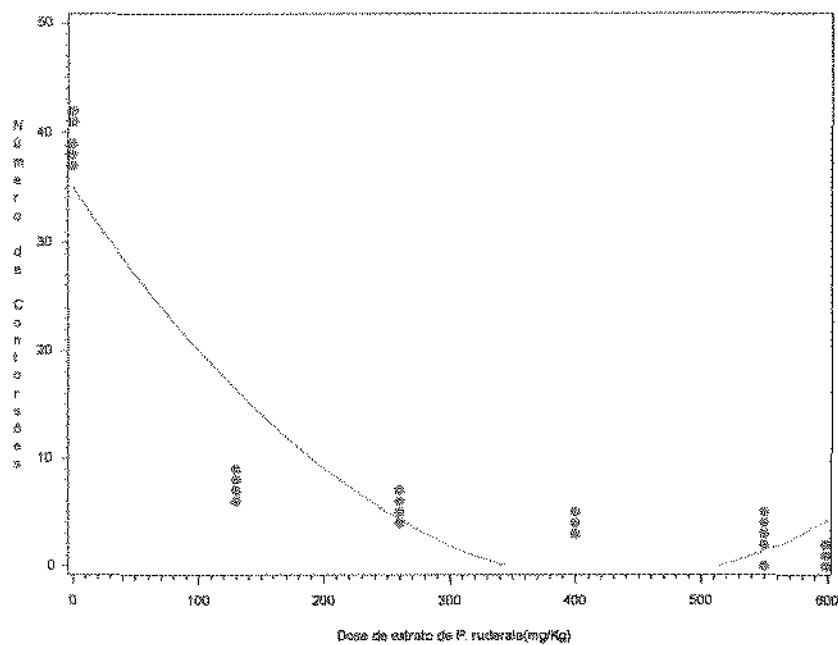


Gráfico 6: Efeito de doses crescentes do extrato de *Porophyllum ruderale* no número de contorções induzidas por ácido acético, em camundongos, em função quadrática.

Número de contorções induzidas por ácido acético

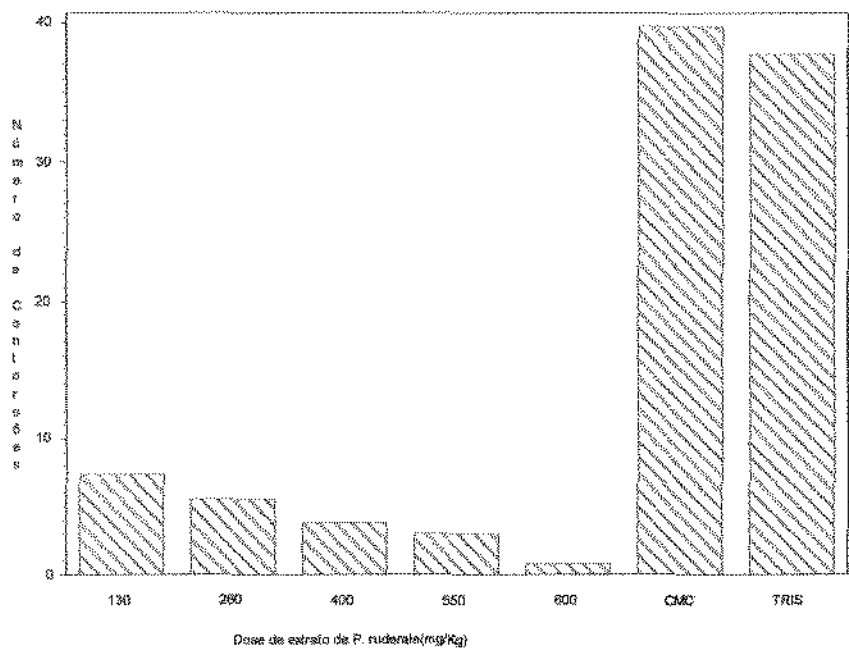


Gráfico 7: Valores médios do número de contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de *Porophyllum ruderale* e controles (CMC e TRIS) no teste de contorção induzida por ácido acético.

% de inibição das contorções induzidas por ácido acético

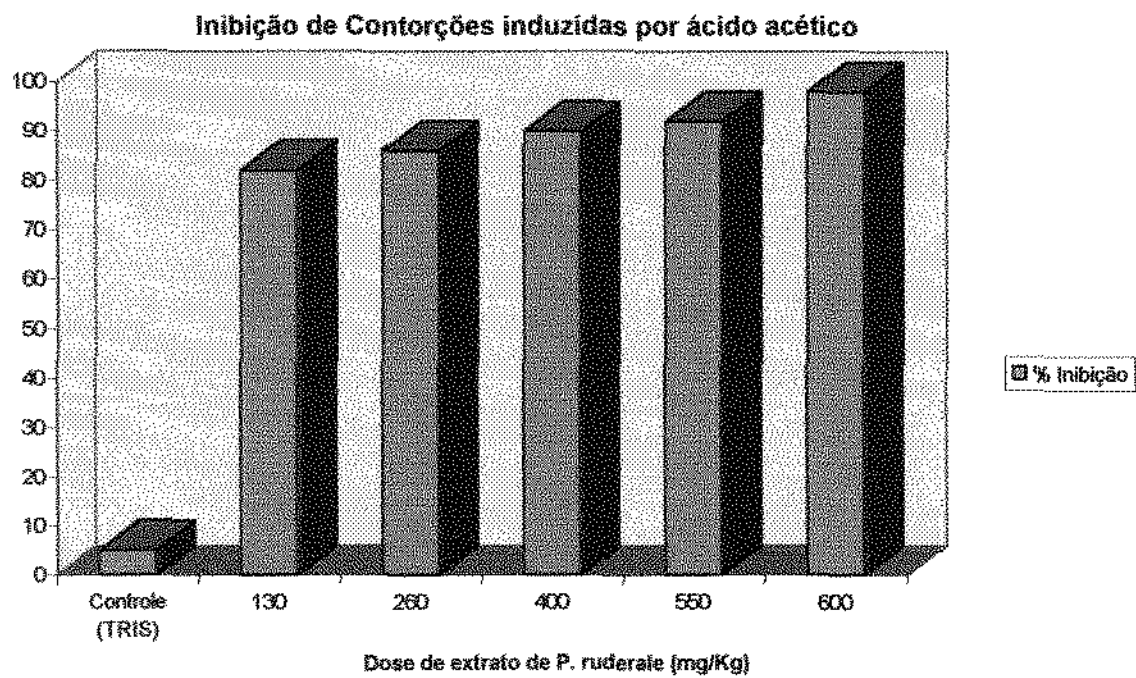


Gráfico 8: Porcentagem de inibição das contorções apresentadas pelos animais dos grupos tratados com diferentes doses do extrato de *Porophyllum ruderale* em relação ao grupo controle (TRIS), no teste de contorção induzida por ácido acético.

5.4. Dados analíticos do Teste de Analgesia Central – Tail-flick

Os valores médios do tempo de resposta no teste Tail-flick, respectivos desvio padrão e variância como também os valores da porcentagem do máximo efeito possível (MEP) apresentados pelos animais controles e tratados com *P. ruderales* em diferentes doses encontram-se expressos na tabela 17.

Tabela 17: Valores médios ($\bar{X}$) do tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, desvio padrão (STD), Variância (VAR) e porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos períodos de 0,30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração dos tratamentos de *P. ruderales* em diferentes doses.

GRUPOS	PERÍODOS (MINS)	$\bar{X}$	STD	VAR	MEP
Controle (CMC)	0	2,55	0,40	0,16	
	30	2,60	0,37	0,14	1%
	60	2,62	0,34	0,12	2%
	90	2,58	0,36	0,13	1%
	120	2,64	0,38	0,14	3%
	150	2,61	0,37	0,14	2%
P. ruderales 300mg/kg	180	2,67	0,26	0,07	3%
	0	3,53	0,41	0,17	
	30	4,46	1,11	1,24	38%
	60	4,62	0,79	0,63	44%
	90	6,32	3,31	10,96	113%
	120	6,93	3,99	15,90	138%
P. ruderales 400 mg/kg	150	7,07	3,65	13,34	143%
	180	6,61	3,47	12,07	125%
	0	3,79	0,79	0,62	
	30	6,29	3,71	13,76	113%
	60	6,50	1,86	3,46	122%
	90	7,40	3,60	12,98	163%
P. ruderales 425 mg/kg	120	7,20	3,98	15,87	154%
	150	7,39	3,08	9,49	163%
	180	6,02	2,15	4,61	101%
	0	3,16	0,64	0,41	
	30	8,37	5,18	26,81	183%
	60	9,45	5,05	25,52	222%
P. ruderales 450 mg/kg	90	8,40	4,75	22,55	184%
	120	9,34	4,05	16,37	217%
	150	9,99	3,82	14,56	240%
	180	8,14	2,99	8,97	175%
	0	3,50	0,41	0,17	
	30	8,67	3,47	12,04	207%
P. ruderales 500 mg/kg	60	8,49	4,03	16,21	200%
	90	7,31	2,71	7,34	152%
	120	7,59	2,81	7,87	163%
	150	7,12	2,20	4,82	145%
	180	7,04	2,08	4,32	141%
	0	2,93	0,59	0,34	
	30	10,27	4,72	22,30	241%
	60	9,72	4,61	21,28	222%
	90	12,35	3,91	15,30	309%
	120	13,11	2,89	8,35	334%
	150	12,13	4,06	16,46	302%
	180	13,30	3,23	10,44	340%

Esses valores foram submetidos a análise estatística através de: análise de variância, Teste T de Student para as devidas comparações conforme mostram as tabelas 18, 19, 20 e os gráficos 9, 10, 11 e 12.

Tabela 18: Análise de variância do tempo de resposta no teste Tail-flick

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Valor F	Pr>F
DOSE	5	2445.525181	489.105036	14.61	0.0001
Resíduo (A)	54	1807.590033	33.473889		
TEMPO	6	902.179665	150.363277	30.48	0.0001
DOSE*PERÍODO	30	587.307984	19.576933	3.97	0.0001
Resíduo (B)	324	1598.149837	4.932561		
Total	419	7340.752700			

R²: 0.782291
C.V.: 32.984330

Tabela 19: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* em diferentes doses em função do período de avaliação (0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos)

Período (min)	<i>P. ruderale</i> mg/kg					
	CMC	300	400	425	450	500
0	2.55A	3.530C	3.790B	3.159B	3.498B	2.936D
30	2.60A	4.461BC	6.296A	8.369A	8.667A	10.269BC
60	2.62A	4.617BC	6.495A	9.452A	8.492A	9.720C
90	2.58A	6.324AB	7.400A	8.399A	7.306A	12.353A
120	2.64A	6.930A	7.202A	9.335A	7.588A	13.106A
150	2.61A	7.066A	7.386A	9.991A	7.119A	12.135 ^A B
180	2.67A	6.614A	6.018A	8.144A	7.038A	13.301A

Médias com as mesmas letras não são significativamente diferentes das demais médias da mesma coluna (mesma dose).

Tabela 20: Valores médios do tempo de resposta no teste Tail-flick, apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos. após administração de *P. ruderae* em função da dose administrada.

Período (min)	<i>P. ruderae</i> mg/kg					
	CMC	300	400	425	450	500
0	2.55A	3.530A	3.790A	3.159A	3.498A	2.936A
30	2.60C	4.461BC	6.296B	8.369A	8.667A	10.269A
60	2.62C	4.617B	6.495B	9.452A	8.492A	9.720A
90	2.58C	6.324B	7.400B	8.399B	7.306B	12.353A
120	2.64D	6.930C	7.202C	9.335B	7.588BC	13.106A
150	2.61D	7.066C	7.386C	9.991B	7.119C	12.135A
180	2.67D	6.614BC	6.018C	8.144B	7.038BC	13.301A

Médias com as mesmas letras não são significativamente diferentes das demais médias da mesma linha (mesmo período).

Teste Tail-flick em função do período de avaliação

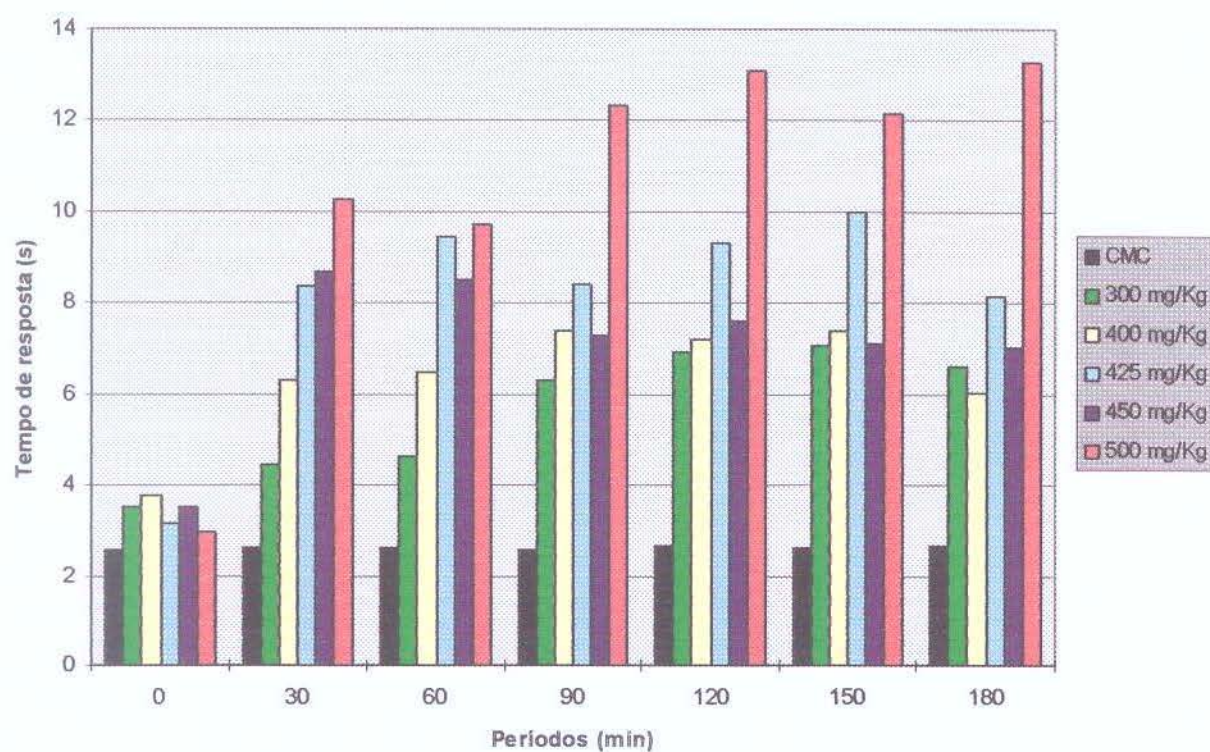


Gráfico 9. Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Tail-flick, apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 300, 400, 425, 450 e 500 mg/kg, nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

Teste Tail-flick em função da dose de *P. ruderale*

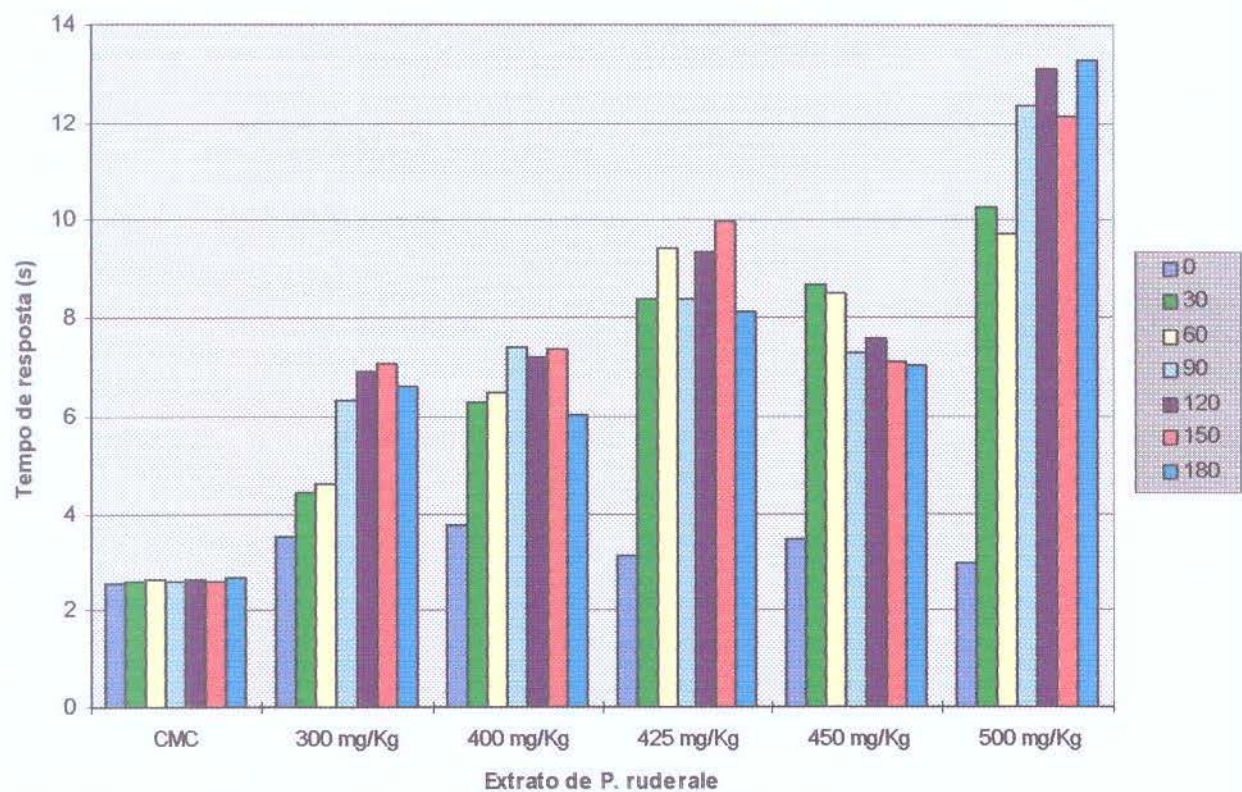


Gráfico 10. Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Tai-flick apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados, nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração de *P. ruderale* nas doses de 300, 400, 425, 450 e 500 mg/kg,

% do MEP (Tail-flick)

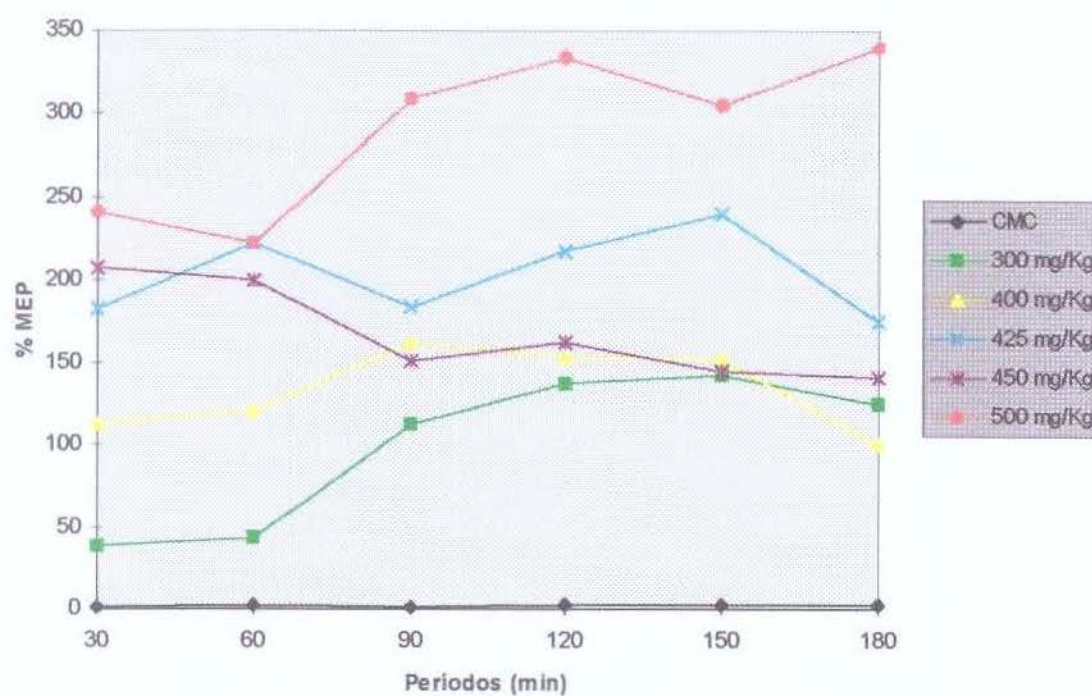


Gráfico 11: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Tail-flick apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. rudérale* nas doses de 300, 400, 425 e 500 mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

% do MEP (Tail-flick)

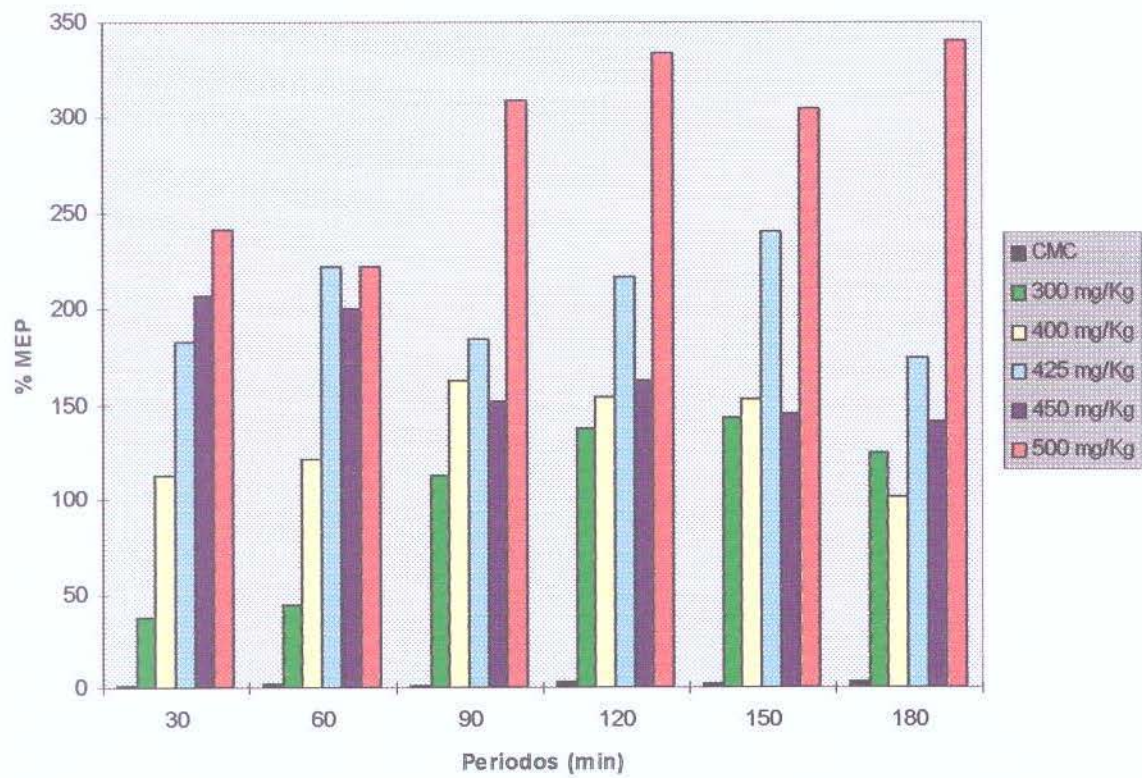


Gráfico 12: Porcentagem de MEP (Máximo Efeito Possível) no teste Tail-flick apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) tratados com *P. ruderale* nas doses de 300, 400, 425, 425 e 500mg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

5.5. Dados analíticos do Teste de Analgesia Central Placa-quente (Hot-plate)

Os valores médios do tempo de resposta no Teste Placa-quente, respectivos desvio padrão e variância como também os valores da porcentagem do máximo efeito possível (MEP) apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderdale* em diferentes doses encontram-se expressos na tabela 21.

Tabela 21: Valores médios (X) do tempo de latência (em segundos) no teste Placa-quente, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos períodos de 0,30, 60, 90, 120, 150, e 180 minutos após a administração de *P. ruderdale* em diferentes doses.

GRUPOS	PERÍODOS(MINS)	X	STD	VAR	MEP
Controle(CMC)	0	3,29	0,75	0,56	
	30	3,79	1,10	1,22	19%
	60	3,64	0,89	0,79	13%
	90	3,99	0,80	0,64	26%
	120	4,46	0,93	0,86	43%
	150	4,83	0,96	0,92	57%
P.Ruderdale150mg/kg	180	4,67	0,96	0,92	51%
	0	3,51	0,28	0,08	
	30	5,96	2,56	6,53	99%
	60	5,34	3,20	10,27	73%
	90	3,16	0,98	0,96	-14%
	120	3,29	0,49	0,24	-9%
Prudrale300mg/kg	150	3,97	0,73	0,54	19%
	180	3,22	0,59	0,35	-11%
	0	4,03	0,58	0,34	
	30	6,24	1,66	2,75	112%
	60	4,92	1,23	1,51	45%
	90	9,52	4,17	17,43	279%
Prudrale350mg/kg	120	9,03	3,77	14,21	254%
	150	8,56	3,68	13,55	230%
	180	6,99	1,95	3,79	150%
	0	3,31	0,38	0,14	
	30	4,38	1,69	2,86	40%
	60	4,97	1,02	1,04	62%
Prudrale400mg/kg	90	7,35	4,05	16,42	150%
	120	6,88	3,58	12,84	133%
	150	6,30	1,35	1,81	111%
	180	5,69	3,11	9,67	88%
	0	3,75	0,61	0,37	
	30	6,86	2,14	4,57	138%
Prudrale450mg/kg	60	10,05	3,64	13,27	280%
	90	6,33	2,22	4,92	115%
	120	6,01	3,71	13,75	100%
	150	8,03	3,32	11,01	190%
	180	6,44	2,46	6,04	119%
	0	3,96	0,49	0,24	
Prudrale500mg/kg	30	4,59	0,22	0,05	31%
	60	5,40	0,23	0,05	71%
	90	5,84	0,27	0,07	92%
	120	6,75	0,32	0,10	137%
	150	5,24	1,03	1,07	63%
	180	5,19	0,67	0,45	60%
Prudrale500mg/kg	0	4,42	1,13	1,27	
	30	9,23	3,27	10,69	304%
	60	10,64	2,82	7,93	393%
	90	10,22	3,87	15,01	367%
	120	8,87	2,65	7,01	282%
	150	7,68	0,78	0,61	206%
Prudrale500mg/kg	180	5,92	1,70	2,88	85%

Esses valores foram submetidos a análise estatística através de: análise de variância, Teste T de Student para as devidas comparações conforme mostram as tabelas 22, 23, e 24 e os gráficos 13, 14, 15 e 16.

Tabela 22: Análise de variância do tempo de resposta no teste Placa-quente

Causa de Variação	GL	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	Valor F	Pr>F
DOSE	6	0.56499211	009416535	11.57	0.0001
Resíduo (A)	35	0.28483133	0.00813804	3.59	0.0001
TEMPO	6	0.24982301	0.04163717	18.35	0.0001
DOSE*TEMPO	36	0.26842511	0.00745625	3.29	0.0001
Resíduo (B)	210	0.4746924	0.00226890		
Total	293	1.84454079			

R²: 0.741687

C.V.: 11.29826

Tabela 23: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentadas pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. rudera*le em diferentes doses em função do período de avaliação (0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos)

Período (min)	<i>P. rudera</i> le mg/kg						
	CMC	150	300	350	400	450	500
0	3.285C	3.567BCD	4.028D	3.313C	3.752D	3.957C	4.420C
30	3.790BC	5.963AC	6.242BC	4.383BC	6.863BC	4.592BC	9.230A
60	3.637BC	5.338AB	4.923CD	4.970AB	10.052A	5.398AB	10.635A
90	3.987ABC	3.160D	9.522A	7.347A	6.330BC	5.835AB	10.223A
120	4.458AB	3.288CD	9.032AB	6.878A	6.010C	6.747A	8.870A
150	4.830A	3.970BC	8.558AB	6.303A	8.032AB	5.240AB	7.682AB
180	4.665AB	3.222CD	6.988AB	5.685AB	6.437BC	5.190AB	5.922BC

Médias com as mesmas letras não são significativamente diferentes das demais médias da mesma coluna (mesma dose).

Tabela 24: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentadas pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após administração de *P. ruderale* em função da dose administrada.

Período (min)	<i>P. ruderale</i> mg/kg						
	CMC	150	300	350	400	450	500
0	3.285B	3.567AB	4.028AB	3.313B	3.752AB	3.957AB	4.420A
30	3.790BE	5.963BCD	6.242BC	4.383DE	6.863AB	4.592CDE	9.230A
60	3.637C	5.338BC	4.923B	4.970B	10.052A	5.398B	10.635A
90	3.987D	3.160E	9.522AB	7.347BC	6.330C	5.835C	10.223A
120	4.458C	3.288D	9.032A	6.878B	6.010BC	6.747AB	8.870A
150	4.830BC	3.970BC	8.558A	6.303AB	8.032A	5.240B	7.682A
180	4.665AB	3.222C	6.988A	5.685B	6.437AB	5.190AB	5.922AB

Médias com as mesmas letras não são significativamente diferentes das demais médias da mesma linha (mesmo período).

Teste Placa-quente em função do período de avaliação

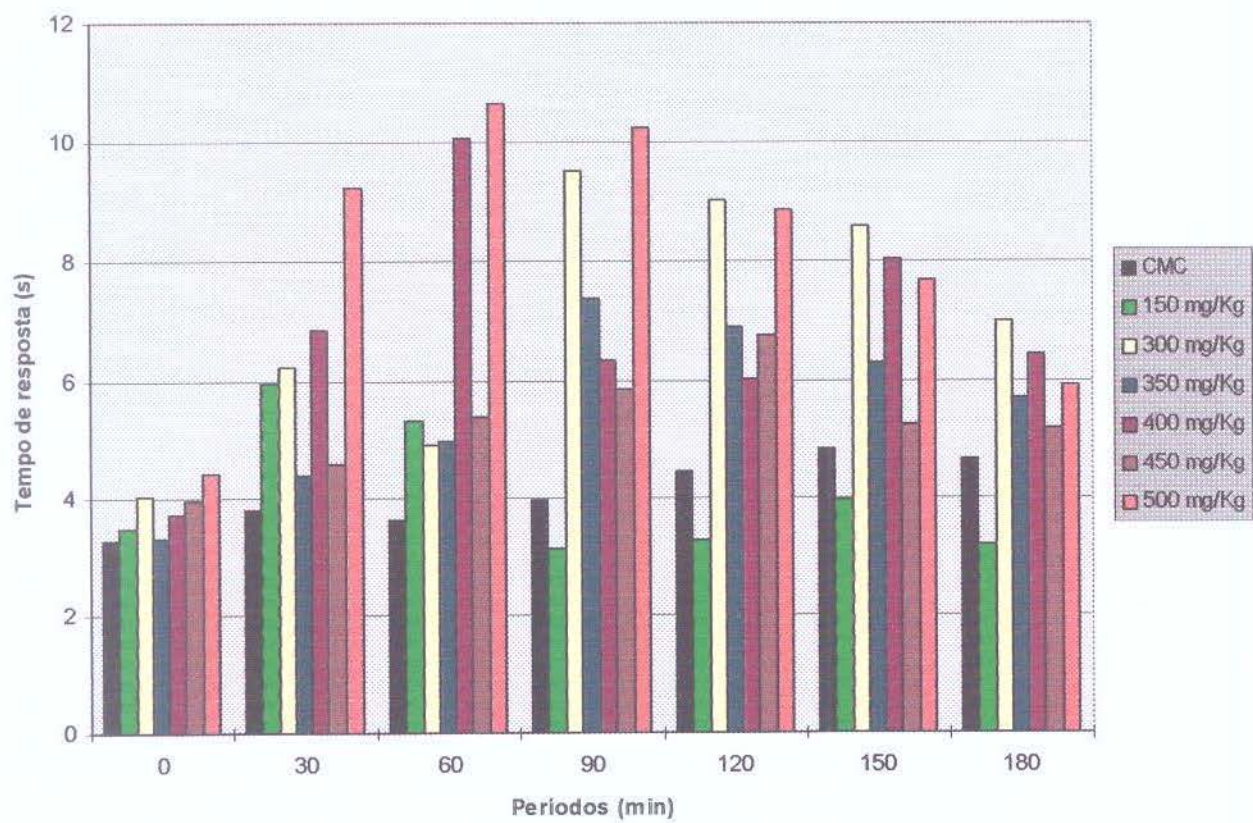


Gráfico 13: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste Placa-quente apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500 mg/kg nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

Teste Placa-quente em função da dose de *P. rudera*

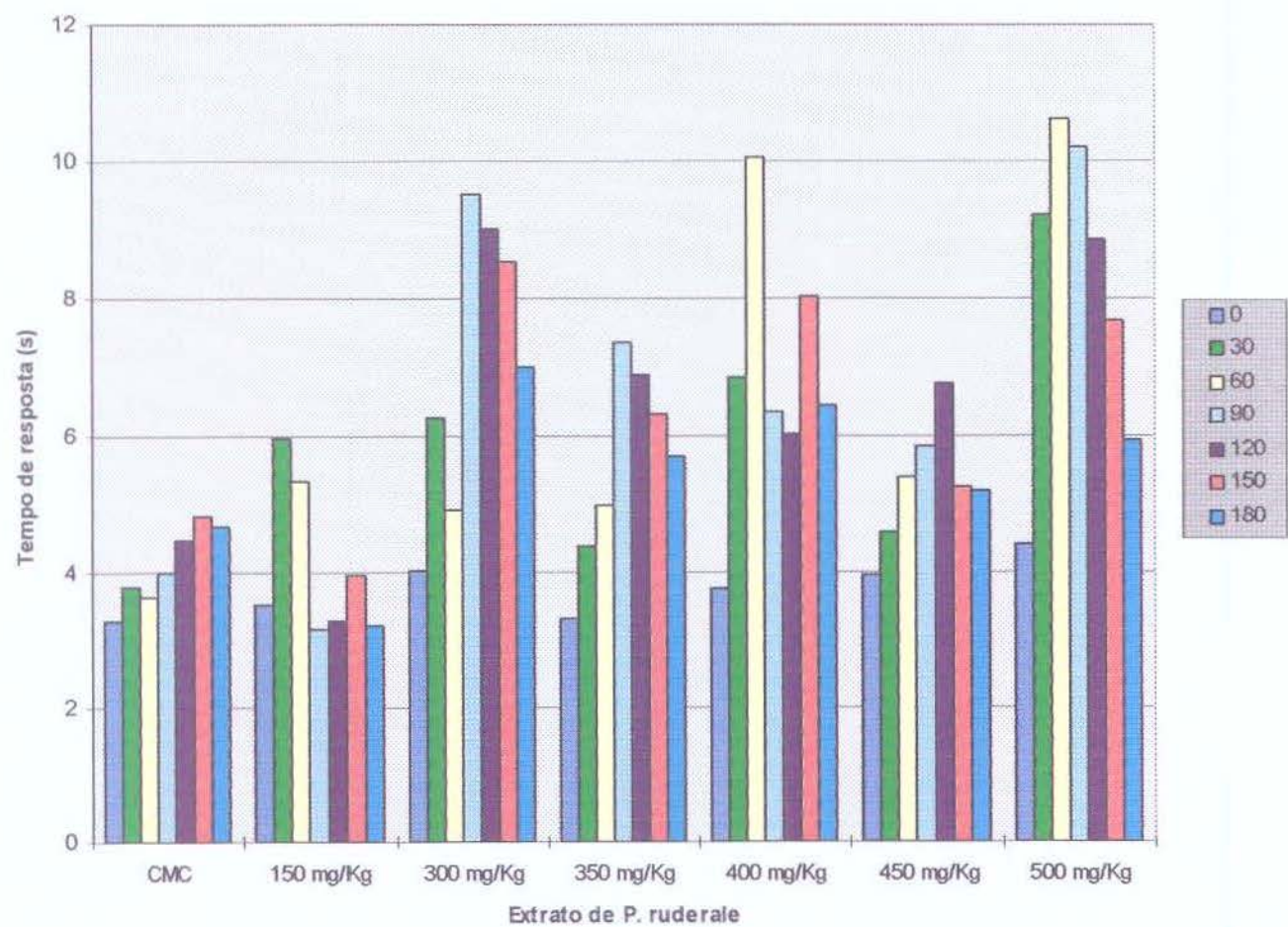


Gráfico 14: Valores médios do tempo de resposta (segundos) no teste de Placa-quente apresentados pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados, nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após administração de *P. rudera* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500 mg/kg

% do MEP (Placa-quente)

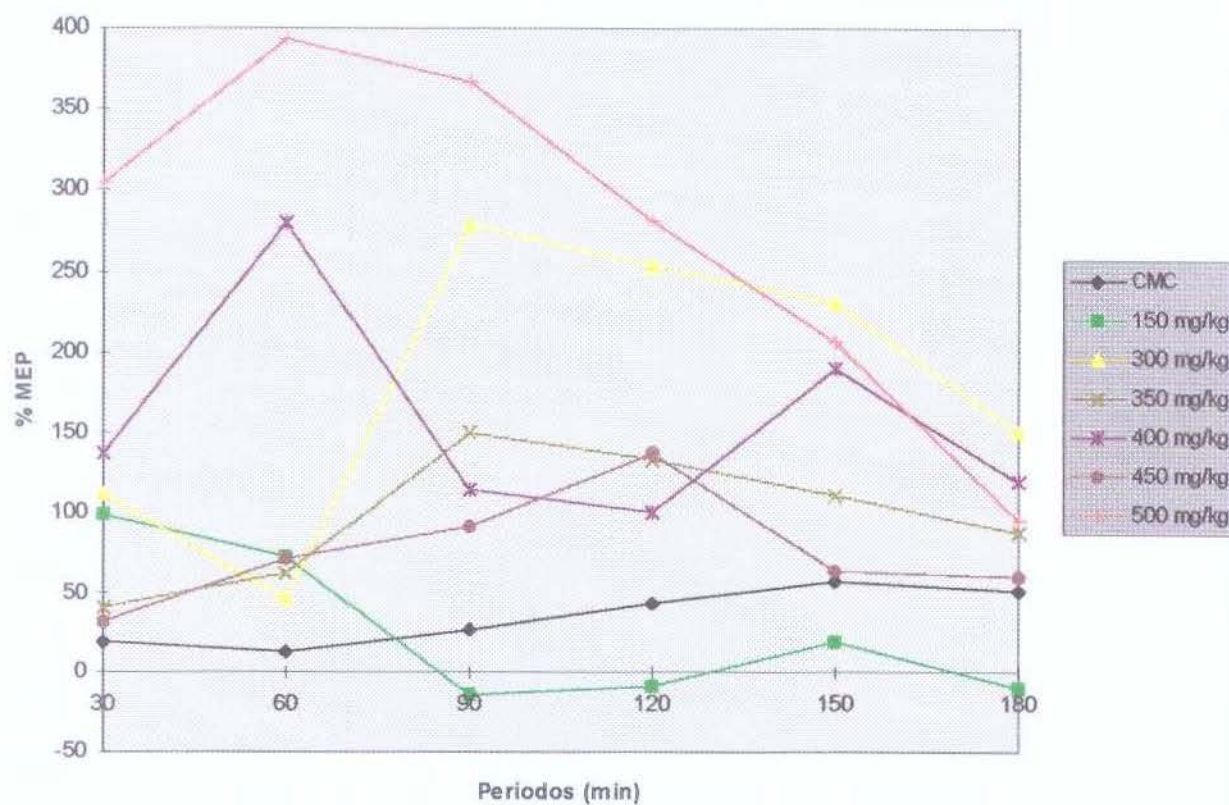


Gráfico 15: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Placa-quente apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderale* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

% do MEP (Placa-quente)

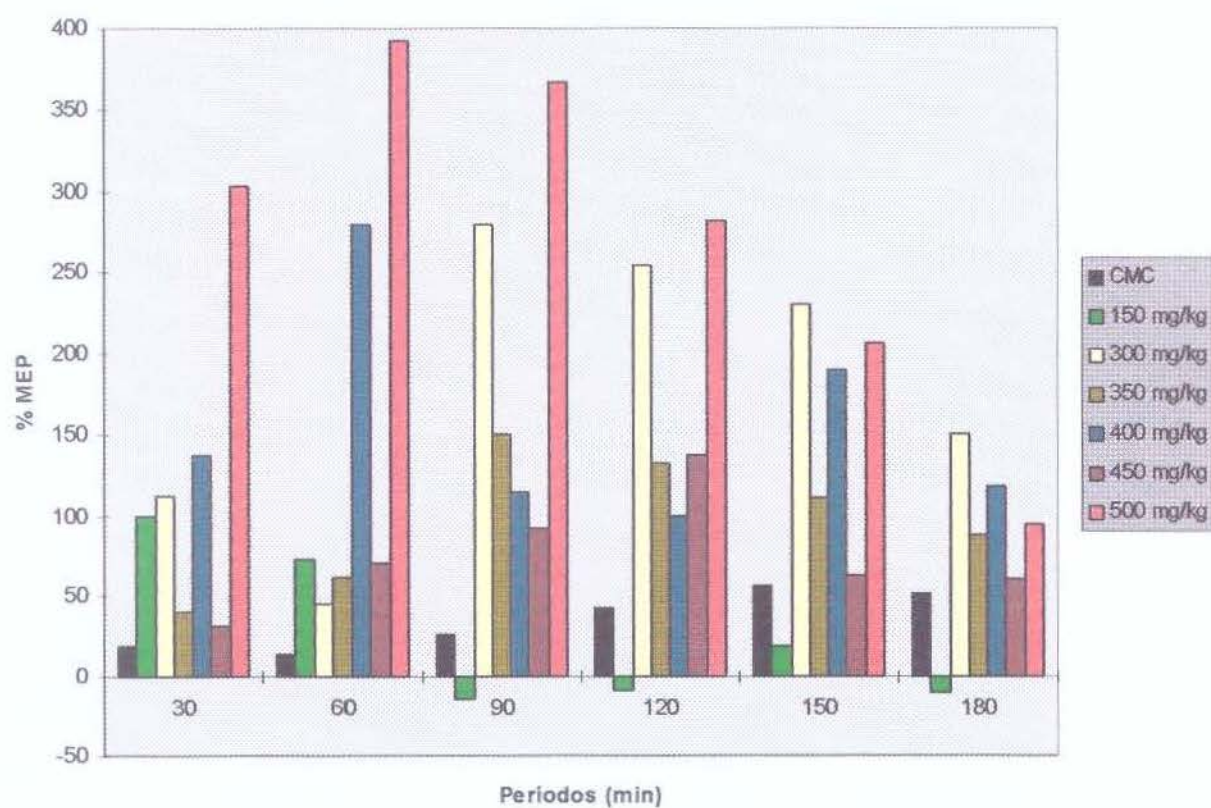


Gráfico 16: Porcentagem do Máximo Efeito Possível (MEP), no teste Placa-quente apresentada pelos animais dos grupos controle (CMC) e tratados com *P. ruderae* nas doses de 150, 300, 350, 400, 450 e 500mg/kg, nos períodos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

6. DISCUSSÃO

Analisando-se os resultados obtidos nos testes correspondentes as atividades biológicas, observou-se nos primeiros minutos que as doses de 20 mg; 40mg; 60mg; 80mg; 100mg do extrato de *P. ruderale* provocaram inicialmente hiper excitabilidade, taquicardia, aumento do ritmo respiratório, miose, ereção do pelo e coceira.

Entretanto, até duas horas após a administração do extrato de *P. ruderale*, os animais apresentaram: apatia, hipotonia, sedação e perda de reflexo de agarrar nos membros anteriores; o que sugere que o extrato em estudo possa ter uma ação ao nível do sistema nervoso central (Tabela 2).

O tratamento dos camundongos com o extrato etanólico liofilizado de *Porophyllum ruderale* nas doses de 130, 260, 400 e 550 mg/kg, induziu uma redução significativa (nível de 5%) do número de contorções abdominais induzidas por prostaciclina (Tabelas 3 e 5).

O efeito inibitório do extrato de *P. ruderale*, mostrou ser dose dependente uma vez que doses crescentes de 130 a 600 mg/kg produziram uma porcentagem de inibição das contorções induzidas, em relação aos animais controles, significativamente maiores atingindo valores respectivamente de: 56% e 97% (Tabelas 3 e 5 e Gráficos 3 e 4). O efeito dose dependente foi também confirmado pelo teste de regressão linear e quadrática (Gráficos 1 e 2).

Da mesma forma, quando testamos o extrato de *P. ruderale* nas contorções induzidas por outro agente irritante, o ácido acético, o efeito inibitório também foi significativo ao nível de 5% (Tabelas 10 e 12 e Gráficos 7 e 8). Entretanto na dose de 130 mg/kg, o extrato apresentou uma porcentagem de inibição das contorções induzidas em relação aos controles, de 82%, valor este bastante superior ao apresentado pela mesma dose do extrato quando utilizou-se a prostaciclina como agente irritante. Por outro lado, na dose de 600mg/kg a porcentagem de inibição das contorções foi semelhante nos dois procedimentos.

Esta diferença pode indicar que o extrato de *P. ruderale* foi mais potente como agente inibidor do efeito irritante do ácido acético do que em relação a prostaciclina.

No teste de contorções induzidas pela prostaciclina o efeito inibitório das doses de 130, 400 e 550 mg/kg de *P. ruderale* foram significativamente diferentes entre si ao nível de 5%, e as doses de 260 e 400mg/kg foram significativamente diferentes das doses de 550 e 600mg/kg (Tabela 5). No teste de contorções induzidas pelo ácido acético, somente as doses de 130, 400 e 600mg/kg foram significativamente diferentes entre si (Tabela 12), indicando que a relação entre dose e efeito de *P. ruderale* para o teste de contorções induzidas pelo ácido acético foi menos acentuada, o que pode ser confirmado tomando-se como base o valor relativo de $R = 0,05891$, apresentado na análise de regressão linear (Tabela 13), considerado baixo por estar distante de 1. Entretanto, na análise de regressão quadrática (Tabela 15), o valor de R^2 encontrado foi de 0,8594 o que implica que praticamente 85% da variação média observada nos dados obtidos são decorrentes da administração de diferentes doses do extrato de *P. ruderale*. Desta forma podemos considerar que o efeito do extrato de *P. ruderale* na inibição das contorções induzidas pelo ácido acético também é dose dependente (Gráficos 5 e 6).

No que se refere ao teste Tail-flick, o efeito do extrato de *P. ruderale* no tempo de latência da retirada da cauda (tempo de resposta) apresentou uma relação dose

efeito menos acentuada. Nos períodos de 30 e 60 minutos após a administração do extrato, o tempo de resposta apresentado pelos animais que foram submetidos às doses de 300 e 400 mg/kg foi respectivamente de: 4,46 e 6,29 segundos e 4,62 e 6,5 segundos que não diferem significativamente entre si, o mesmo ocorrendo para as doses de 425, 450 e 500 mg/kg (Tabelas 17 e 20).

No período de 90 minutos, somente a dose de 500 mg/kg diferiu significativamente das outras doses utilizadas, apresentando um tempo de retirada da cauda de 12,35 segundos que corresponde a uma % do MEP de 309%. Aos 150 e 180 minutos após a administração do extrato somente as doses de 425 e 500 mg/kg diferiram entre si e em relação as outras, apresentando um tempo de resposta respectivamente de: 9,99 e 12,13 segundos e 8,14 e 13,30 segundos, que correspondem a uma % do MEP respectivamente de: 240 e 302% e 175 e 340% (Tabelas 17 e 20 e Gráficos 10, 11 e 12).

Entretanto embora a relação dose-efeito de *P. ruderale* não tenha sido significativa em todos os períodos analisados, o aumento do tempo de resposta de retirada da cauda dos animais submetidos ao teste Tail-flick, pode ser considerado do ponto de vista estatístico, dose dependente.

Por outro lado, o extrato de *P. ruderale* aumentou significativamente ao nível de 5%, o tempo de resposta no teste Tail-flick em relação aos animais controles (CMC), para todas as doses testadas e períodos analisados, exceto para a dose de 300 mg/kg no período de 30 minutos, o que sugere que o extrato desta planta possa ter diminuído a sensibilidade térmica desses animais (Tabela 20).

Pela análise do efeito de diferentes doses de *P. ruderale* em função do tempo de administração, verificou-se que nas doses de 400, 425 e 450 mg/kg o tempo de resposta de retirada da cauda dos animais, no teste Tail-flick, foi significativamente aumentado 30 minutos após a administração do extrato, apresentando uma % do MEP de 113, 183 e 207% respectivamente, e não apresentou diferença entre os períodos de 30 a

180 minutos. Para a dose de 500 mg/kg o aumento do tempo de resposta também ocorreu a partir de 30 minutos após a administração do extrato, passando de 2,93 segundos (período zero= tempo de latência para retirada da cauda antes da administração do extrato) para 10,27 segundos correspondendo a uma % do MEP de 241%, sendo este efeito aumentado no período de 90 minutos (% do MEP=309%), apresentando valores do tempo de retirada da cauda significativamente maiores que os períodos de 30 e 60 minutos (Tabelas 17 e 19 e Gráficos 9, 11 e 12).

Entretanto, quando o extrato foi administrado na dose de 300 mg/kg, o aumento do tempo de resposta só foi significativo no período de 90 minutos, passando de 3,53 segundos (antes da administração do extrato), para 6,32 segundos, indicando que quanto menor a dose administrada, maior o tempo necessário para a manifestação do efeito. Desta forma, a redução da sensibilidade térmica apresentada pelos animais submetidos ao teste Tail-flick após a administração de *P. ruderale*, é dependente da dose e do tempo decorrido após a administração da mesma.

Considerando-se os resultados obtidos no teste da Placa-quente, não se verificou uma relação dose efeito do extrato de *P. ruderale*. Na dose de 500 mg/kg, no período de 90 minutos, o tempo de resposta apresentado pelos animais foi significativamente maior em relação as outras doses com exceção para a de 300 mg/kg. Entretanto, nos períodos de 120 e 180 minutos, não houve diferenças significativas entre as respostas apresentadas pelos animais submetidos às doses de 300, 450 e 500 mg/kg (Tabelas 21 e 24).

Por outro lado, no período de 60 minutos a dose de 400 mg/kg induziu um tempo de resposta significativamente maior que a dose de 450 mg/kg, apresentando valores de 10,05 e 5,40 segundos que correspondem a uma % do MEP de 280 e 71% (Tabela 21 e 24 e Gráficos 14, 15 e 16).

Nos períodos de 150 e 180 minutos não houve diferença significativa entre as doses de 300, 400 e 500 mg/kg.

Analisando o efeito das diferentes doses do extrato de *P. ruderale* em função do tempo de administração no teste da Placa-quente, verificamos que os dados também são contraditórios. Como podemos observar na Tabela 23 e Gráfico 13, o tempo de resposta apresentado pelos animais submetidos as doses de 150 e 300 mg/kg foi significativamente aumentado 30 minutos após a administração do extrato, apresentando valores de 5,96 e 6,24 segundos respectivamente que correspondem a uma % do MEP de 99 e 112% (Gráficos 15 e 16). Entretanto nas doses de 350 e 450 mg/kg, o aumento do tempo de resposta só foi significativo no período de 60 minutos, apresentando valores de 4,97 e 5,40 segundos respectivamente, que correspondem a uma % do MEP de 62 e 71%.

Para a dose de 500 mg/kg não houve diferenças significativas entre os períodos de 30 a 150 minutos, não ocorrendo aumento do tempo de latência em função do tempo de administração, como apresentado no teste Tail-flick para a mesma dose (Tabelas 19 e 23 e Gráficos 13 e 15).

Comparando-se o tempo de resposta apresentado pelos animais tratados com *P. ruderale* no teste da Placa-quente em relação aos animais controles (CMC), podemos observar que na dose de 500 mg/kg houve um aumento significativo do tempo de resposta nos períodos compreendidos entre 30 e 150 minutos, apresentando aos 30 minutos após a administração do extrato, um tempo de resposta de 9,23 segundos que corresponde a uma % do MEP de 304%, valor este significativamente maior que o apresentado pelos animais controles (3,79 segundos e 19%) no mesmo período (Tabelas 21 e 24 e Gráfico 13).

Os resultados apresentados pelos animais tratados com as doses de 350 e 450 mg/kg não diferiram dos animais controles nos períodos de 30 e 150 minutos. O mesmo ocorrendo para as doses de 300, 350, 400, 450 e 500 mg/kg no período de 180 minutos (Tabela 24).

O tempo de resposta de 5,96 segundos apresentado pelos animais submetidos a dose de 150 mg/kg de *P. ruderale*, 30 minutos após a administração, foi significativamente maior que o apresentado pelos animais controles (3,79 segundos), mas não diferiu destes no período de 60 minutos. Por outro lado, foi significativamente menor nos períodos de 90, 120 e 180 minutos em relação aos controles (Tabela 24 e Gráfico 14).

Desta forma, pelos resultados apresentados, torna-se difícil estabelecer uma relação dose-efeito para o extrato de *P. ruderale* no teste da Placa-quente.

Considerando-se a falta de homogeneidade dos dados referentes ao teste de Placa-quente, podemos supor que o tipo de análise empregada para se determinar o tempo de resposta, como o ato de lambar a pata traseira e/ou batidas da pata traseira na superfície aquecida, pode ter sido muito subjetiva propiciando erros de interpretação em algumas observações.

Outro fator que pode ter interferido nas respostas desencadeadas refere-se ao próprio aparelho utilizado no teste, na medida em que o calor irradiado na placa pode não ter sido distribuído homogeneamente.

De qualquer forma, pelos resultados apresentados neste trabalho, o teste Tail-flick foi adequado para se comprovar o efeito analgésico do extrato de *P. ruderale*, trazendo ao mesmo tempo evidências de relação dose-efeito enquanto o mesmo não aconteceu com o teste Placa-quente, embora também se tenha constatado aumento do tempo de latência.

Os modelos experimentais utilizados neste trabalho concernentes as atividades analgésica e antiespasmódica do extrato de *P. ruderale* confirmam as atividades que são alegadas pela medicina popular. (JOHNSON ²⁰ (1969); SUPLANTEC ²⁷ (1979); ACCORSI, et al. ¹ (1982); GIRAULT ⁴ (1987); ROIG ²⁴ (1988). e SILVA et al. ²⁵ (1993)

Os dados obtidos tanto com os testes relativos a inibição do número de contorções com os agentes irritantes prostaciclina e ácido acético, assim como de analgesia central, sugerem uma ação analgésica de *P. ruderales* por diminuir a sensibilidade dos animais aos agentes irritantes e aumentar a tolerância aos estímulos dolorosos, como também no teste de atividades biológicas, os animais apresentaram uma relativa atonia e sedação. Entretanto, os modelos experimentais utilizados no presente estudo não permitem estabelecer uma relação direta entre a provocação do estímulo doloroso e a dor, uma vez que existe o componente da subjetividade na interpretação do fenômeno doloroso.

A faculdade de perceber a dor constitui um sentido especial e natural desenvolvido pelo indivíduo, a fim de proteger a si próprio, evitando as situações que possam vir a danificá-lo. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a dor pode ser definida como *“uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada à lesões reais e potenciais ou descrita em termos de tais lesões. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar o termo dor por meio de suas experiências”*. Desta forma, os modelos experimentais utilizados neste trabalho visaram estabelecer objetivamente uma sensação de desconforto e desprazer nos animais em estudo, ao ponto de causar-lhes a dor em limite tolerável, porém, com suficiente possibilidade de mensuração.

Esses modelos experimentais se fundamentam em reações comportamentais aos estímulos dolorosos, relacionados a dor aguda que constitui um sinal de alerta na ocorrência de lesões teciduais ou de disfunções orgânicas.

Assim, o propósito deste trabalho, além da pesquisa fitoquímica, tenta contribuir no sentido de oferecimento de alternativa para com uma das maiores preocupações do ser humano desde sua existência. Sabe-se que nesta direção existem os

mais variáveis esforços a busca de mecanismos que controlem, amenizem ou eliminem a dor ou por outro lado, de estudos que possam justificar a existência da dor.

Embora constata-se grande progresso no conhecimento sobre a fisiologia e fisiopatologia da dor e da sofisticação tecnológica objetivando o tratamento de síndromes algicas, é visto que ainda a dor é inadequadamente entendida pelos que a padecem e pelos profissionais da saúde que se envolvem em seu tratamento.

Assim sendo, é justificável que se empreenda quaisquer atividades concernentes ao alívio da dor, tanto no âmbito da busca de novos fármacos analgésicos como nos aspectos de elucidação, avaliação dos conceitos, a estudos de prevalência e as alternativas terapêuticas para a dor, na ótica dos doentes e dos profissionais comprometidos no alívio do sofrimento causado pela dor.

Neste sentido o presente estudo tenta levar a cabo um início de trabalho a fim de encontrar-se em nosso arsenal terapêutico natural uma alternativa provavelmente mais econômica e com eficácia para o tratamento da dor, alternativa esta que possa levar à diminuição da intensidade da dor ou combatê-la ao ponto de eliminá-la.

Retomando-se, neste aspecto, o conceito de analgesia como a perda de sensibilidade dolorosa com conservação da sensibilidade tátil, e com o alívio da dor sem perda de consciência emite-se por decorrência que o analgésico é uma droga que realiza a perda da sensação dolorosa com consciência.

Há que se destacar que os modelos pelos quais foram realizados os trabalhos experimentais vão de encontro a necessidade de mensurar-se a tolerância à dor. Distintamente, quando se quer realizar estudos clínicos são usados modelos que mensuram a sensação dolorosa.

Conforme **BISSON** ⁶ (1991), com freqüência a escolha do teste utilizado implica qual o componente de dor será mensurado. Independentemente de qual estímulo é utilizado o investigador terá a possibilidade de quantificar o limiar à dor, a tolerância à

dor e a intensidade da dor. Conceituando cada aspecto, define-se limiar à dor como sendo o instante em que a dor é inicialmente percebida em experiência com estímulos de magnitude ascendente ou na qual a dor desaparece em experiências com estímulos de magnitude descendente. Já a tolerância à dor é o instante no qual o animal sente que deve efetuar afastamento do estímulo nocivo. Tal ponto é representado pelo limite de tolerância máxima do indivíduo à dor e é considerado como limite superior, éticamente aceito quando se trabalha com os animais em laboratório. Ainda, denomina-se por intensidade de dor a resposta gráfica ou verbal da unidade experimental dada pela grandeza do estímulo efetuado. Tal descrição pode ser absoluta, como numa escala numérica ou descritiva, ou ainda, por comparações através de outros estímulos dolorosos ou não dolorosos.

O estímulo térmico tem sido freqüentemente mais usado em relação a outros na indução de sensações dolorosas com intuito de quantificação de efeito analgésico de drogas ou de tratamentos.

Isto se dá devido ser um estímulo que ocorre naturalmente e pode ser facilmente aplicado e quantificado. Porém, deve-se atentar que a estimulação térmica não ultrapasse em seu desenvolvimento o grau proibitivo que possa causar dano ao animal.

O teste Tail-flick tem sido utilizado com grande freqüência em termos de emissão de calor radiante em testes com animais experimentais. Entretanto, deve-se colocar sua inoperância para avaliar analgésicos não narcóticos, sendo característico para mensurar o efeito de drogas que agem a nível central.

Quanto à abordagem fitoquímica e suas interações com a ação farmacológica, pouco é conhecido em virtude da escassez de dados neste aspecto com referência a planta *Porophyllum ruderale*.

Ao considerar-se os resultados adquiridos por meio da abordagem fitoquímica, que mostraram a presença de: óleos essenciais, carotenóides, ácidos graxos, alcalóides,

agliconas flavônicas, cumarinas, taninos catéquicos, amins quaternárias, flavonóides, antocianinas, polissacarídeos, mucilagens e saponinas esteroidais ou triterpênicas, pode-se assegurar que se trata de planta com riqueza de princípios ativos em seu fitocomplexo e desta forma, possibilitaria ao investigador enorme abundância de pesquisas científicas no âmbito das propriedades terapêuticas e aspectos toxicológicos.

Têm sido descritos na literatura alguns aspectos da *Porophyllum ruderale*: **PIZSOLITO et. al.** ²³ (1972), constatou a atividade antibiótica do óleo essencial; **BERNARDI** ⁵ (1973), determinou o rendimento do óleo essencial das folhas e sumidades floridas na ordem de 0,28% e ainda obteve as seguintes frações: alfa pineno- 2 a 3,5%; mirceno- 9 a 14%; limoneno - 18 a 25%; trans-ocimeno - 59 a 69%. Informa, ainda, que o óleo essencial teve atividade na inibição de cercárias de Schistossoma mansoni, atividade antibiótica e que o extrato hexânico apresentou atividade parassimpaticomimética.

BERNARDI et. al. ⁴ (1977), novamente confirmam ação bactericida, a ação fungicida in vitro usando o óleo essencial da *Porophyllum ruderale*.

SILVA et. al. ²⁵ (1993), afirmam em seu trabalho de pesquisa dos constituintes químicos ativos da *Porophyllum ruderale* que existe a presença de: óleos essenciais, flavonóides, taninos e alcalóides.

ANDRADE et. al. ³ (1994), asseveram que a composição química do óleo essencial das folhas da *Porophyllum ruderale* é constituída por limoneno.

Ainda, **DOWNUM & TOWERS** (1983) detectaram a existência de tiofenos em Porophyllum Sp.

LIMA NETO²¹ (1991), determinou também a ação antibiótica e cicatrizante do extrato hidroalcolico de *Porophyllum ruderale*.

Concomitantemente, embora os dados atuais não permitam assegurar com firmeza absoluta que a responsabilidade dos efeitos analgésicos, sedativos e antiespasmódicos deve-se à presença das substâncias já constatadas, pode-se admitir que sua interação implica não só na elevação do limiar à dor e do maior tempo de latência a nível de ação no sistema nervoso central, como também pode ser considerada a hipótese de que se dê atividades analgésicas mediante o bloqueio de mecanismos inflamatórios locais dada a presença de óleos essenciais, taninos, saponinas e flavanóides.

Conforme CASTELLANO⁹ (1981), ainda, nesse aspecto, é possível sugerir-se a relação dos efeitos detectados no presente estudo com a ação farmacológica do óleo essencial na medida em que, genericamente, é aceito que os óleos essenciais possuam além de atividade analgésica, ação flavorizante, estomacal, carminativa, anti-reumática, anti-inflamatória e antisséptica.

Sabe-se que os óleos essenciais apresentam várias ações no organismo em função de sua ampla complexidade, atuando como excitantes no sistema nervoso central como por exemplo a cânfora, a fenachona, o borneol, a carvona. Já outros óleos essenciais são sedativos e narcóticos tais como o mentol, o anetol, o citral, o timol, o chamazuleno. Possuem ademais, ação estimulante sobre a circulação e os vasos, melhorando as condições cardíacas e diminuindo arritmias. É importante destacar que os óleos essenciais e seus componentes isolados são utilizados na indústria de medicamentos, alimentos, cosméticos e produtos de higiene. Portanto, do ponto de vista econômico torna-se aconselhável e imprescindível a continuidade dos estudos de investigação também no aspecto da abundância e usos possíveis do óleo essencial da *Porophyllum ruderale*.

Segundo TREASE & EVANS (1983), vários óleos essenciais demonstram atividade antiespasmódica e na medicina popular alemã são usados óleos essenciais de Melissa officinalis, Matricharia chamomila, Foeniculum vulgar, Carum carvi e Citrus aurantium.

Por outro lado, é conhecido que o mentol é empregado como antisséptico, descongestionante e anestésico local.

Portanto, podemos considerar a hipótese de que os óleos voláteis possam estar relacionados, no presente estudo, à inibição das contorções estimuladas pelos agentes irritantes e na maior tolerância à dor provocada por estímulos térmicos. Como, também, as cumarinas que agem sobre o sistema nervoso central e provocam ação sedativa e hipnótica, sendo que alguns compostos cumarínicos são antiespasmódicos e modificam a permeabilidade capilar.

Considerando-se o que afirmam CASTELLANO⁹ (1981) e SIMÕES et. al.²⁶ (1989), ainda há que considerar-se a presença das saponinas no extrato em estudo. Tomando-se em conta as características da resposta inflamatória em caso das possíveis lesões teciduais ocasionadas pelos estímulos provocados, é admissível que as saponinas

possam ter exercido interferências fisiológicas na medida em que estas possuem a propriedade de facilitar a absorção de outras substâncias além de apresentarem propriedades hemolíticas, bacteriostáticas, fungicidas e antiinflamatórias. Nesse aspecto é importante destacar também a presença de flavonóides conhecidos por sua ação normalizadora da resistencia capilar, e por serem substâncias fenolíticas podem possuir, de acordo com sua estrutura, ações farmacológicas diversas como diminuição da permeabilidade e da fragilidade dos vasos sanguíneos, ações antiinflamatórias, ação antiespasmódica, antiviral, antibacteriana entre outras.

Tomando-se em consideração as afirmações de **SIMÕES et. al.**²⁶ (1989), **D. PATHAK et. al.**¹³ (1991) e **TANDAN et. al.**²⁸ (1990), a ocorrência das antocianinas, que são pigmentos constituídos de glicosídeos de polifenóis, enriquece a hipótese de interação dos flavonóides com as cumarinas que apresentam atividades farmacológicas diversas, como anticoagulante, vasodilatadora e antiespasmódica.

Deve-se salientar, por outro lado, a presença de alcalóides na planta *Porophyllum ruderale*. Tal ocorrência implica em diversas atividades farmacológicas tais como: atividade analgésica, anestesia local, alucinógena, antihipertensiva entre outras.

Conforme **SIMÕES et. al.**²⁶ (1989) e **CASTELLANO**⁹ (1981), na medida em que os alcalóides possuem intensa atividade fisiológica e que, em dosagens terapêuticas, agem sobre o sistema nervoso central, periférico e vegetativo serão importantes futuros trabalhos envolvendo o fracionamento e a identificação química dos compostos e ensaios experimentais quanto a atividades destes nos aspectos biológicos e farmacológicos, a fim de averiguar-se sua importância terapêutica e seus mecanismos de ação no sistema nervoso. A ocorrência no presente estudo de miose, atividade depressora do sistema nervoso central, atividade antiespasmódica e interferências no ritmo respiratório estão coerentes com a presença de alcalóides.

No presente estudo, permaneceu sempre a dúvida com relação ao tipo de atividade analgésica e antiespasmódica do extrato de *P. ruderale*, uma vez que no decorrer dos trabalhos experimentais, os animais apresentaram apatia e sedação, o que possibilita estar-se na presença de efeito de substâncias que não só apresentam atividade analgésica periférica, como também narcótica ou hipnoanalgésica.

Assim sendo, os dados alcançados até o momento, tornam as conclusões a este respeito de caráter bastante incipiente, levando à necessidade imperiosa de estudos

químicos procurando caracterizar e isolar os componentes de tal forma a trazer novas informações a esse respeito.

7. CONCLUSÕES

Mediante os resultados alcançados e considerando as condições em que foram realizados os trabalhos da presente pesquisa, pode-se concluir que:

1. A planta *Porophyllum ruderale* tem abundância de princípios ativos tais como: óleos essenciais, carotenóides, ácidos graxos, agliconas flavônicas, cumarinas, taninos catéquicos, aminas quaternárias, alcalóides, flavonóides, antocianinas, polissacarídeos, mucilagens e saponinas;
2. O extrato etanólico da planta *Porophyllum ruderale* possui atividades biológicas que podem evidenciar ações farmacológicas em camundongos;
3. O extrato etanólico da *Porophyllum ruderale* inibiu o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e pela prostaciclina sintética em camundongos, de maneira dose dependente.
4. A administração do extrato de *P. ruderale* em ratos aumentou o tempo de latência de retirada da cauda no teste de analgesia central - Tail-flick, sendo o efeito dose-dependente.
5. A administração do extrato de *P. ruderale* em ratos aumentou o tempo de latência no teste de analgesia central - Placa-quente, entretanto a relação dose-efeito não pode ser estabelecida.

APÊNDICE 1

Planta *Porophyllum ruderale*
Foto 10X15cm

APÊNDICE 2



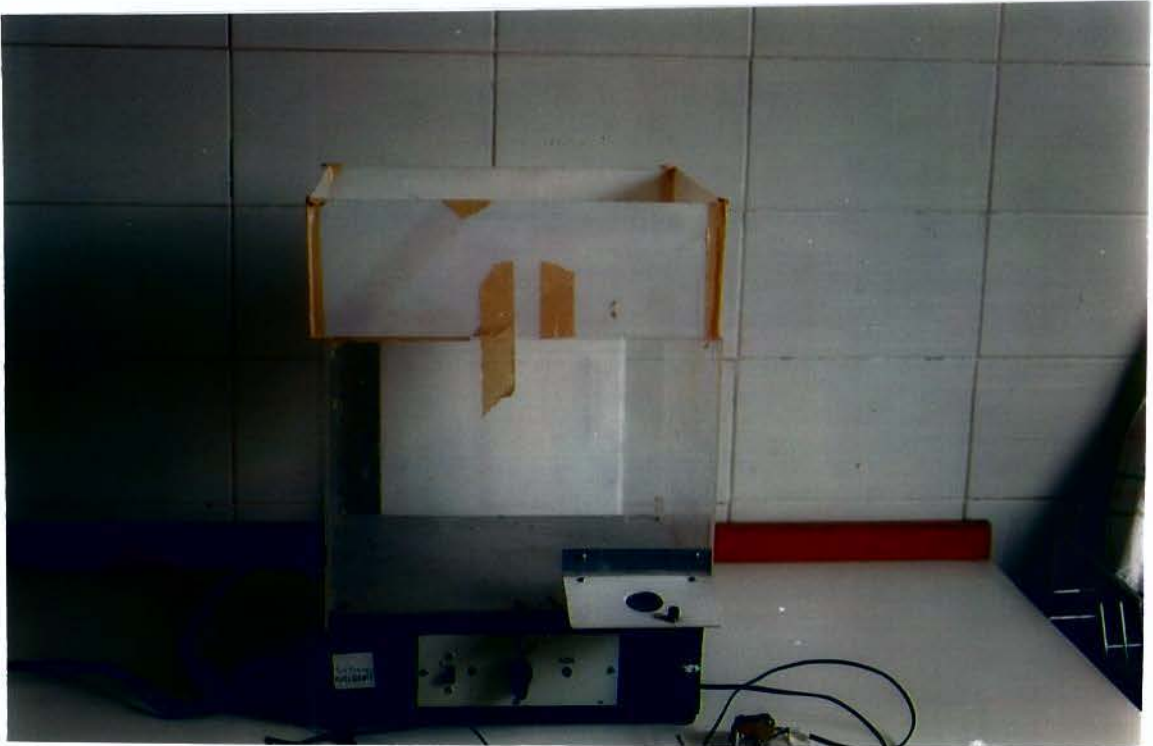
Equipamentos utilizados no Teste de Resposta Contorsiva

APÊNDICE 3



Equipamentos utilizados no teste Tail-flick

APÊNDICE 4



Equipamentos utilizados no Teste Placa-quente

APÊNDICE 5

Exsicata *Porophyllum ruderale*

SUMMARY

According to traditional medicine several properties like cicatrizant, antiseptic, antiinflammatory, antispasmodic, analgesic are attributed to the plant *Porophyllum ruderale*, besides others. Aiming to confirm scientifically some of this activities, we carried out the present work with the following objectives: to verify qualitatively the active principles of the *Porophyllum ruderale* extract by phytochemical tests and to determine through biological activities tests the possible pharmacological effects of the mentioned extract when applied intraperitoneally in mice, doses of 20, 40, 60, 80 and 100 mg/kg. In addition, we had the purposes to study the effect of the P. ruderale etanolic extract over the contortions number induced by prostacilin and acetic acid as irritant agents when is injected intraperitoneally doses like 130, 260, 400 and 550 mg/kg of the extracts as well as over termical sensivity inhibition with central analgesy test Tail-flick using doses of 150, 300, 350, 400 and 500 mg/kg, and in Hot-plate with doses of 150, 300, 350, 400 and 500 mg/kg.

The phytochemical analysis of P. ruderale showed the presence of the following constituents: essencial oils, carotenoids, fatty acids, alkaloids, flavonic aglycones, coumarins, tannins, flavonoids, anthocyanids, steroidal saponins or triterpenic saponins, quaternary amines and mucilage.

By means of biological screen test the animals showed apathy, hypotonia, sedation, partial lack of the grasp reflex in anterior members which suggests that this plant could have action in central nerve system.

From the results achieved we may conclude that the plant *Porophyllum ruderale* own pharmacologic potencial and inhibit abdominal contortions in mice, induced in the writhing test by acetic acid and prostacilin as well as increase the latency time in the central analgesy tests Tail-flick and Hot-plate in rats. In this way the experimental results confirm the use in traditional medicine of the mentioned plant as analgesic and antispasmodic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ACCORSI, Walter Radamés; BARROS, Myrthes A.A & ROCHELLE, Luis Antonio.
Apontamentos sobre plantas tóxicas e medicinais. Piracicaba (SP):
 ESALQ/USP-Depto. de Botânica, 1982, p. 96.

02. ALZURAGAY, D & ALZURAGAY, C. (Edit.). **Plantas que curam.** Volume 1, Rio
 de Janeiro: 1988, p 7.

03. ANDRADE, N.M; CUNHA, A.N.; SILVEIRA, E.R. **Constituintes voláteis de**
Porophyllum ruderale. Cass. Journal Of. Essential Oil Research, 1994, 6: 4-
 415-417. Depto. De Química Orgânica e Inorgânica-Laboratório de Produtos
 Naturais- Univ. Federal do Ceará-Fortaleza.

04. BERNARDI, A.C. POZETTI, L.G. PIZSOLITTO, A.C.; CASTRO, M.L.A.P.. 1977,
 Análise Fármaco-química. São Paulo 17 (suplemento), Faculdade de Ciências
 Farmacêuticas de Araraquara)-UNESP.

05. _____. **Contribuição ao estudo químico do Porophyllum elliptilum (L) Cass.**
(P. ruderale Griseb). Araraquara: Faculdade de Farmácia e Odontologia de
 Araraquara, Tese de Doutorado, 1973, p. 1.

06. BISSON, M.P. **Tese de Mestrado apresentada à FOP-UNICAMP.** Piracicaba/SP,
 1991, p. 65-66.

07. BOHLMANN & ZDERO, C. **Phytochemistry**. Vol. 18, pp. 341-343, Pergamon Press Ltd-Printed in England, 1979.
08. BOHLMANN. et.al.**Phytochemistry**. Vol. 19, p. 2760, Pergamon Press Ltda-Printed in England, 1980.
09. CASTELLANO, O . **Introdução à fitoterapia**. 1ª edição, São Paulo, Instituto de Biociências da USP, 1981, p. 15
10. COLLIER, H. O . J. & SCHNEIDER, C. "**Nociceptive response to prostaglandins and analgesic action of aspirin and morphine**". *Nature. Lond.*, 236:141-3, 1972.
11. CORRÊA, C. F. *Dor por nocicepção*. In: TELXEIRA, M. J. **1º Estudo master da dor-conceitos gerais**. São Paulo: Limay Editora, São Paulo, p.32 a 41.
12. COSTA, F.ª **Farmacognosia**. Vol. I e II , 4ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian-Lisboa, 1977, p. 191-213.
13. D.PATHAK, et. al. **Flavonoids as medicinals agentes - Recent advances**. *Fitoterapia*. p. 371-389., Vol. LXII, nº 5, 1991.
14. D'AMOUR, F.E. & SMITH, O. L. "**A method for determining loss of pain**". *J. pharmac. Exp. Ther.* 72:74, 1941.
15. DOWNUM, K.R.; TOWERS-GHN. **Análise de tiofenos em Tagetae (Asteraceae), por HPLC**. *Journal of Natural Products*, 1983, 46:1, 98-103.
16. DUSS, P. **Diagnóstico em neurologia**. 4ª edição, Editora Cultura Médica Ltda. P. 1-5.

17. GIRAULT, Louis. **Investigação sobre práticas medicinais e mágicas.**In: KALLAWAYA, La Paz (Bolívia): Ed. Unicef, 1987, p. 478-710.
18. GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 6ª edição, vol. 1 e 2, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
19. GUYTON, A.C. **Tratado de fisiologia médica.** 5ª edição, Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1989, p. 584-625.
20. JOHNSON, R. Roy. **Monography of the plant genus Porophyllum (compositae Heleniae).** Kansas,EUA: Science Bulletin (University of Kansas), jan-1969, nº 7, págs. 225-267.
21. LIMA NETO, D.A. Tese de Mestrado- Farmacologia - Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, 1991.
22. MARTIUS, C. F.D. **Flora brasiliensis.** F. Fleisher, Leipzig, V-VI(3), 1873/1876, p. 282.
23. PIZSOLITTO, A.C.; POZETTI, G.L. , MARCINI, B. LOSHCHAGIN, E. MANCINI, M.A. Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araraquara, 1972, p. 19.
24. ROIG, Juan Tomaz. **Plantas medicinales, aromáticas e venenosas em Cuba.** 2ª edição, 1988, p. 197-570-978.
25. SILVA, J.R. et al. **Identificação da droga e do extrato fluido de Porophyllum ruderale Cass. Compositae.** Bragança Paulista, prelo da Revista LECTA Farm. e Biol. Vol. 14, fascículo 2, 1993.

26. SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; MENTZ, Lilian Auler et. alli. **Plantas de medicina popular no Rio Grande do Sul**. 3ª edição, Porto Alegre: Editora da UFRS, 1989, p. 10-15.
27. SUPLANTEC-Governo do Estado da Bahia. **Inventário de plantas medicinais do Estado da Bahia**. Salvador: 1979, p. 894.
28. TANDAN, S.K. et alli. **Pharmacological actions of Seselin, a coumarin from Seselin indicum seeds**. Revista de Fitoterapia, Vol. LXI- nº 4, 1990.
29. TEIXEIRA, Manoel Jacobsen; CORREA, Fernandes; PIMENTA, Cláudio ; MATTOS, Cibele Andrúciolli de. **1º Estudo master da dor-conceitos gerais**. São Paulo: Limay Editora, São Paulo, p. 3-32.
30. WOLFF, G. & MC. DONALD, A . D. **The evaluation of analgesic effect of phetidine hydrocloridre**. J. Pharmac., 80:300, 1944.
31. YOBURN, B.C. et alii. **Constraints on the tail-flick assay. Morphine analgesia and tolerance are dependent upon locus of tail stimulation**. Life Sci., 34:1755, 1984.