



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SIMONE MARIA DOS SANTOS

**ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG.
(EUPHORBIACEAE).**

RECIFE, PE

2015

SIMONE MARIA DOS SANTOS

**ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG.
(EUPHORBIACEAE).**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes

Co-orientadora: Profa. Dra. Juliana Ferreira Cavalcanti de Albuquerque

RECIFE, PE

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S237e Santos, Simone Maria dos.
Estudo etnofarmacológico de *Croton adamantinus* müll. arg.
(euphorbiaceae) / Simone Maria dos Santos. – 2015.
78 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Rafael Matos Ximenes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. *Croton*. 2. Anti-inflamatórios. 3. Antioxidante. 4. *Croton
adamantinus*. I. Ximenes, Rafael Matos (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-027)

SIMONE MARIA DOS SANTOS

**ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO DE *Croton adamantinus* MÜLL. ARG.
(EUPHORBIACEAE).**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Bioativos.

Aprovada em: 27/02/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes (Orientador)
Universidade Federal do Pernambuco (UFPE)

Dr. Alexandre Gomes da Silva (Avaliador externo)
Instituto Nacional do Semiárido (INSA)

Profa. Dra. Alice Valença Araújo (Avaliador externo)
Universidade Federal do Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Teresinha Gonçalves da Silva (Suplente interno)
Universidade Federal do Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. René Duarte Martins (Suplente externo)
Universidade Federal do Pernambuco (UFPE)

Dedico esse Mestrado a minha família em especial aos meus pais, Pedro Antônio e Maria de Fátima, pelo incentivo e apoio aos meus estudos, ao meu noivo João Paulo pelo apoio e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me conceder sabedoria e discernimento.

A minha família meus irmãos e irmãs por nunca desistir de mim e sempre acreditar, pelo incentivo, força e orientação na tomada de minhas decisões. Em especial aos meus pais Pedro Antônio e Maria de Fátima, e meu irmão Francisco Sinderlan, por serem fontes de minha inspiração.

Ao meu noivo João Paulo pela força, apoio e companheirismo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Ximenes por acreditar em mim, pela orientação, ensinamentos, amizade e dedicação.

A Profa. Dra. Julianna Ferreira Cavalcanti de Albuquerque pela co-orientação e incentivo.

As minhas amigas Samara Alves, Dayene Mendes, Anita Oliveira e Sara Siqueira pelo companheirismo e paciência.

Aos amigos de laboratório (Raudiney, Tacila, Rayanne, Raphaely, Ester, Diliane, Aline, Larissa e Tatiane) pela colaboração na pesquisa e pela paciência.

A todos do laboratório LBPF pela colaboração nos experimentos.

Ao CNPq, FACEPE e CAPES pelo auxílio e apoio concedido, de fundamental importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho, e sobre ele lança toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor.

J. W. Von Goethe

RESUMO

Croton adamantinus Müll. Arg. (Euphorbiaceae) é conhecido popularmente como carrasco. Neste trabalho foi realizado um estudo etnobotânico, o perfil fitoquímico, a atividade antioxidante e anti-inflamatória do extrato etanólico da casca do caule de *C. adamantinus* (EECA). O estudo etnobotânico foi realizado através de entrevista por meio de questionários semiestruturados. A prospecção fitoquímica foi realizada por cromatografia em camada delgada utilizando reveladores específicos. A avaliação do potencial antioxidante do EECA foi realizada pelo método de sequestro *in vitro* do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila). A atividade anti-inflamatória foi avaliada de forma tópica pelo modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina e fenol. A avaliação sistêmica foi realizada através do edema de orelha induzido por óleo de cróton, edema de pata induzido por zymosan, migração leucocitária induzida por carragenina no bolsão de ar e permeabilidade vascular induzida por ácido acético. No levantamento etnobotânico, *C. adamantinus* foi citado por 19% dos entrevistados para tratamento de dor e inflamação. O extrato possui diferentes classes de metabólitos secundários de interesse farmacológico, com maior intensidade para os terpenos e esteroides, e não apresentou potencial antioxidante *in vitro* relevante. O EECA nas doses de 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha (tópico) apresentou redução significativa dos edemas de orelha induzidos por óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina e fenol. Quando analisado por via oral, o EECA, nas doses de 30, 100 e 300 mg/kg, não inibiu significativamente o edema de orelha induzido por óleo de cróton. No entanto, quando administrado nestas mesmas doses por via intraperitoneal, houve uma redução significativa nas doses de 100 e 300 mg/kg. No edema de pata induzido por zymosan, houve redução na primeira hora para as três doses testadas (100, 200, 300 mg/kg), porém após duas horas somente as doses de 200 e 300 mg/kg foram eficazes. A migração celular induzida por carragenina no modelo de bolsão de ar foi reduzida por todas as doses testadas. No entanto, não houve diferença na permeabilidade vascular induzida por ácido acético. Em conclusão, a atividade anti-inflamatória verificada no presente estudo corrobora com o levantamento etnobotânico realizado, onde o carrasco foi citado por 19% dos entrevistados como anti-inflamatório. Mais estudos são necessários com EECA para elucidação dos possíveis mecanismos de ação.

Palavras-chave: *Croton*. Anti-inflamatórios. Antioxidante. *Croton adamantinus*.

ABSTRACT

Croton adamantinus Müll. Arg. (Euphorbiaceae) is popularly known as “carrasco”. In this study, we realized an ethnobotanical survey, a phytochemical screening, antioxidant, and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of the stem bark of *C. adamantinus* (EECA). The ethnobotanical survey was performed through semi-structured interview forms. The phytochemical screening was made by TLC using specific reagents, while the antioxidant potential of EECA was evaluated by the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) free radical scavenging capacity. Topical anti-inflammatory activity was evaluated through croton oil-, arachidonic acid-, capsaicin-, and phenol-induced ear edema. At the ethnobotanical survey, *C. adamantinus* was cited by 19% of the interviewees for the treatment of inflammation and pain. The EECA has different classes of secondary metabolites of pharmacological interest mainly terpenes and steroids. It also did not show *in vitro* antioxidant potential. Topical EECA (0.1, 0.5, and 1.0 mg/ear) showed significant reduction of croton oil-, arachidonic acid-, capsaicin-, and phenol-induced ear edema. Systemic evaluation was performed using croton oil-induced ear edema, zymosan-induced paw edema, carrageenan-induced leukocytes migration in air pouch, and acetic acid-induced vascular permeability. When given by oral route, the EECA (30, 100, and 300 mg/kg) did not inhibited the croton oil-induced ear edema. However, when the same doses were tested by intraperitoneal route, the EECA (100 and 300 mg/kg) reduced the ear edema. In zymosan-induced paw edema, all doses (100, 200, and 300 mg/kg) inhibited the paw edema in the first hour, but after the second hour only the doses of 200 and 300 mg/kg were effective. Leukocyte migration induced by carrageenan in air pouch was reduced by all tested doses. No difference was observed in acetic acid-induced vascular permeability. In conclusion, the anti-inflammatory activity verified in the present study corroborates the ethnobotanical data, where “carrasco” was cited by 19% of the interviewees as anti-inflammatory. Futher studies with EECA are necessary for the elucidation of the possible mechanism of action.

Keywords: *Croton*. Anti-inflammatory. Antioxidant. *Croton adamantinus*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Espécime de <i>Croton adamantinus</i>	20
Figura 2 -	Mediadores da resposta inflamatória	24
Figura 3 -	Metabolismo do ácido araquidônico	25
Figura 4 -	Mapa da região onde foi realizado o estudo etnobotânico	41
Figura 5 -	Efeito tópico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de orelha induzido por óleo de cróton	51
Figura 6 -	Efeito tópico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de orelha induzido por ácido araquidônico	53
Figura 7 -	Efeito tópico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de orelha induzido por capsaicina	54
Figura 8 -	Efeito tópico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de orelha induzido por fenol	56
Figura 9 -	Efeito sistêmico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de orelha induzido por óleo de cróton	57
Figura 10 -	Efeito sistêmico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> no edema de pata induzido por zymosan	58
Figura 11 -	Efeito sistêmico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> na permeabilidade vascular induzida por ácido acético	61
Figura 12 -	Efeito sistêmico do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i> na migração celular no modelo de bolsão de ar induzido por carragenina	62

LISTA DE TABELA

Tabela 1 -	Metodologia da prospecção fitoquímica	33
Tabela 2 -	Aspectos demográficos da região onde foi realizado o estudo etnobotânico	40
Tabela 3 -	Lista de plantas citadas como medicinais no estudo etnobotânico realizado nos municípios de Terra Nova, Parnamirim e Serrita/PE	42
Tabela 4 -	Caracterização fitoquímica do extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i>	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

15-PGDH -	15 hidroxiprostaglandina desidrogenase
12-LOX -	12-Lipoxigenase
15-LOX -	15-Lipoxigenase
5-LOX -	5-lipoxigenase
AA -	Ácido araquidônico
Abs -	Absorbância
AINES -	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA -	Análise de variância
CCD -	Cromatografia em camada delgada
CE ₅₀ -	Concentração efetiva 50%
COX -	Ciclooxigenase
COX-1 -	Ciclooxigenase-1
COX-2 -	Ciclooxigenase-2
DEX -	Dexametasona
DPPH -	2,2-difenil-1-picril-hidrazila;
E.P.M. -	Erro padrão da média.
EECA -	Extrato etanólico de <i>Croton adamantinus</i>
EROs -	Espécies reativas de oxigênio
g -	Grama(s)
h -	Hora(s)
H ₂ O ₂ -	Peróxido de hidrogênio
i.p. -	Via intraperitoneal
IL- 10 -	Interleucina -10
IL-1 -	Interleucina-1
IL-6 -	Interleucina-6
IL-β -	Interleucina beta
INDO-	Indometacina
IPA -	Instituto Agrônomo de Pernambuco
kg -	Quilograma
LOX -	Lipoxigenase
LTA ₄ -	Leucotrieno A ₄
LTB ₄ -	Leucotrieno B ₄
LTC ₄ -	Leucotrieno C ₄
nm -	Nanômetro
NO -	Óxido nítrico
O ² -	Íon superóxido
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PAF -	Fator de ativação plaquetária
PGD ₂ -	Prostaglandina D ₂
PGE ₂ -	Prostaglandina E ₂
PGI ₂ -	Prostaglandina I ₂
PKC -	Proteína quinase C
PLA ₂ -	Fosfolipase A ₂
SUS -	Sistema Único de Saúde
TNF-α -	Fator de necrose tumoral-alfa
TXA ₂ -	Tromboxano A ₂
μL -	Microlitro
μm -	Micrômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	16
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1 BIOMA DA CAATINGA	17
3.2 ETNOBOTÂNICO COMO FERRAMENTA NA PESQUISA DE PLANTAS MEDICINAIS	18
3.3 Família Euphorbiaceae	19
3.4 Gênero <i>Croton</i>	19
3.5 Espécie <i>Croton adamantinus</i>	20
3.6 PROCESSO INFLAMATÓRIO	21
3.6.1 Inflamação aguda	22
3.6.2 Inflamação crônica	23
3.6.3 Mediadores da inflamação	23
3.6.3.1 Eicosanóides	24
3.6.3.2 Citocina	26
3.6.3.3 Fator ativador das plaquetas (PAF)	26
3.6.3.4 Aminas vasoativas	27
3.7 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO	28
3.7.1 ÓXIDO NÍTRICO	28
3.4 FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS	29
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 ESTUDO ETNOBOTÂNICO	31
4.2 COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO	32

4.3	PREPARO DO EXTRATO E CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA INICIAL	32
4.4	DETERMINAÇÃO DO CONTEÚDO TOTAL DE FENOL	33
4.5	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	34
4.6	ESTUDOS <i>IN VIVO</i> DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA	34
4.6.1	Animais	34
4.6.2	Atividade anti-inflamatória tópica	34
4.6.2.1	<i>Edema de orelha</i>	34
4.6.2.2	<i>Edema de orelha induzido por óleo de cróton</i>	35
4.6.2.3	<i>Edema de orelha ácido araquidônico</i>	35
4.6.2.4	<i>Edema de orelha induzida por capsaicina</i>	36
4.6.2.5	<i>Edema de orelha induzido por fenol</i>	36
4.6.3	Atividade anti-inflamatória sistêmica	37
4.6.3.1	<i>Edema de orelha induzido por óleo de cróton</i>	37
4.6.3.2	<i>Edema de pata induzido por zymosan</i>	37
4.6.3.3	<i>Bolsão de Ar Subcutâneo</i>	38
4.6.3.4	<i>Permeabilidade Vascular Induzida por Ácido Acético</i>	38
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1	ESTUDO ETNOBOTÂNICO	39
5.2	CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA	49
5.3	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA TÓPICA	50
5.4	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA SISTÊMICA	56
6.	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO UTILIZADO NA PESQUISA ETNOBOTÂNICA	74
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	77
	ANEXO A – PARECER FAVORÁVEL DA COMISSÃO DE ÉTICA EM USO DE ANIMAIS	78

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento faz o uso das plantas medicinais como única forma de cuidados da saúde em virtude da pouca acessibilidade aos programas de saúde. Sendo esta prática bastante observada principalmente em comunidades de baixa renda (OMS, 1978).

O uso das plantas medicinais como prática tradicional utilizada na cura de doenças que acomete o homem, tem se tornado cada vez mais comum e isso pode ser observado em diferentes regiões do Brasil. Em países subdesenvolvidos, o uso frequente de ervas pode estar relacionado a questões étnicas e/ou pela limitação dos serviços de saúde (AGRA, *et al.*, 2007). Pesquisas realizadas com plantas medicinais, por meio de estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos, têm contribuído para a descoberta de moléculas bioativas. Estas vêm favorecendo o desenvolvimento de protótipos que levam ao desenvolvimento de novos medicamentos para tratamento e cura de muitas doenças (ROSSI, *et al.*, 2013).

O gênero *Croton* tem sua importância etnofarmacológica devido à presença de substâncias bioativas como: terpenoides, flavonoides e alcaloides. Diferentes espécies medicinais pertencem a esse gênero, tais como *C. malambo*, *C. pullei* e *C. urucurana*, bastante utilizadas nas práticas tradicionais, como antitumoral, antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras. Muitos destes usos já foram comprovados cientificamente (PERES, *et al.*, 1997; HUANG, *et al.*, 2013; XIMENES, *et al.*, 2013).

Croton adamantinus Müll. Arg. (Euphorbiaceae), é uma espécie endêmica da Caatinga, ocorrendo principalmente na região do semiárido dos estados da Bahia, Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, norte de Minas Gerais e Pernambuco. Esta espécie é conhecida popularmente no interior de Pernambuco como carrasco, canela de urubu, velame bravo e marmeleiro. Na medicina tradicional, o carrasco é utilizado para cicatrização, como anti-inflamatório e no tratamento de problemas gastrointestinais. Na literatura, há relato de que o óleo essencial das folhas dessa espécie apresenta atividade antinociceptiva e cicatrizante (XIMENES, *et al.*, 2013).

O processo inflamatório faz parte do sistema imunológico, sendo considerada uma resposta do organismo a uma lesão celular, tecidual ou a infecções. Este tem por objetivo tentar eliminar o agente agressor através da produção de mediadores químicos que são liberados das células, como macrófagos e leucócitos (RUBIN, 2006). As doenças inflamatórias têm se tornado cada vez mais comuns, aumentando os custos para o Sistema

Único de Saúde (SUS). Esse problema vem sendo observado em hospitais e clínicas que recebem cada vez mais pacientes com problemas de saúde relacionados ao processo inflamatório como à artrite reumatoide, dificuldades respiratórias crônicas, dentre outras (BESSA, *et al.*, 2007; SCHIMIDT, *et al.*, 2011).

A descoberta de novos anti-inflamatórios utilizados na clínica médica tem grande contribuição da etnobotânica e da etnofarmacologia. Por serem fontes de substâncias bioativas, as plantas medicinais têm despertado o interesse da indústria farmacêutica para produção de novos fitoterápicos (ALBUQUERQUE, *et al.*, 2014). Além disso, diversos novos medicamentos foram desenvolvidos nos últimos anos com base em pesquisas etnofarmacológicas, como o Acheflan® (*Cordia verbenacea*), Peplin® (*Euphorbia peplus* L.), Sativex® (*Cannabis sativa* L.) e Crofelemer® (*Croton lechleri* Muell. Arg.) (HEINRICH, 2014).

Assim, as etnociências fornecem dados relevantes na descoberta de plantas com indicativo terapêutico e que podem ser utilizadas como fonte de substâncias biologicamente ativas. Embora exista estudo realizado com o óleo essencial do *Croton adamantinus*, o nosso estudo é o pioneiro em relação a fitoquímica e farmacologia do extrato da casca (componentes não voláteis) desta espécie.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo etnobotânico no sertão de Pernambuco e investigar a atividade anti-inflamatória e antioxidante do extrato da casca do caule de *Croton adamantinus*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar o levantamento etnobotânico por meio de um questionário semi-estruturado;
- Coletar e realizar a identificação do material botânico;
- Determinar qualitativamente os principais grupos de metabólitos secundários presentes no extrato etanólico do *C. adamantinus*;
- Verificar a atividade antioxidante *in vitro* e o teor de compostos fenólicos do extrato etanólico do *C. adamantinus*;
- Investigar a atividade anti-inflamatória tópica do extrato etanólico do *C. adamantinus* por meio de modelos de edema de orelha induzido por óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina e fenol;
- Determinar a atividade anti-inflamatória sistêmica por meio de modelos de edema de pata induzido por zymosan, permeabilidade vascular induzida por ácido acético e migração celular induzida por carragenina em bolsão de ar.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 BIOMA DA CAATINGA

O bioma da caatinga corresponde a uma área de 800.000 km² do nordeste brasileiro, estando localizado na região do semiárido nordestino, compreendendo os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Paraíba, Bahia, Piauí, oeste de Alagoas, Sergipe e parte de Minas Gerais (ANDRADE-LIMA, 1981). O nome caatinga é de origem indígena e significa “mata branca”. Essa denominação ocorre em virtude das características observadas na vegetação dessa região nos períodos de seca, onde há perda das folhas apresentando apenas troncos e galhos de coloração esbranquiçados (SILVA; ALBUQUERQUE, 2005; ANDRADE-LIMA, 1981; LEAL *et al.* 2005).

Além disso, variação na distribuição das águas verificadas na caatinga, torna vegetação seca, apresentando a vegetação verde apenas nos períodos chuvosos, com clima quente e seco (SILVA; ALBUQUERQUE, 2005). Boa parte da região desse bioma apresenta uma precipitação média anual de 1000 milímetros. Assim, a variação de chuvas e temperaturas é o que caracteriza essa região (MENEZES, *et al.* 2012).

As espécies de plantas encontradas nesse bioma possuem características peculiares por se adaptarem a escassez hídrica, como as cactáceas, bem como árvores e arbustos espinhosos (SILVA; ALBUQUERQUE, 2005 ANDRADE-LIMA, 1981). Por apresentar uma flora bem diversificada, as plantas da caatinga foram empregadas na agricultura (forragem, plantação, produção de lenha, alimento), produção de carvão, no uso das plantas medicinais (LEAL, *et al.* 2005).

Diferentes espécies de plantas medicinais são encontradas na caatinga e utilizadas pela cultura popular tais como, *Amburana cearenses* Fr. All. (Imburana de cheiro) – Fabaceae; *Anadenanthera colubrina* Vell. (Angico) – Fabaceae; *Caesalpinia pyramidalis* Tul. (Catingueira) – Fabaceae; *Macrosyphonia velame* Mart. (Velame branco) – Apocynaceae; *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. (Aroeira) Anacardiaceae. Bem como algumas espécies pertencentes ao gênero *Croton*, como *Croton sonderianus* (Marmeleiro) – Euphorbiaceae; *Croton cordifolius* (Quebra faca) – Euphorbiaceae; (LEAL, *et al.* 2005).

3.2 ETNOBOTÂNICA COMO FERRAMENTA NA PESQUISA DE PLANTAS MEDICINAIS

A etnobotânica é uma etnociência natural, que estabelece uma intercessão entre as ciências humanas e as ciências naturais. Por definição, a etnobotânica é a ciência que estuda a relação entre as pessoas de determinada cultura vivente com o ambiente botânico ao seu redor. Esses usos podem se dar em diferentes categorias, como plantas utilizadas como alimentos, na construção civil, como fornecedoras de fibras e vestuário, temperos e como medicinais. Em relação às plantas utilizadas como medicinais, a etnobotânica busca investigar e registrar os usos de diferentes tipos de plantas, e como estas são utilizadas na terapêutica, fornecendo assim dados valiosos para pesquisas na área de fitoquímica e farmacologia (ALBUQUERQUE, 2005).

Como ciência correlata, a etnofarmacologia visa – através do estudo etnobotânico e de suas informações obtidas sobre os usos das plantas medicinais – a validação das diferentes indicações terapêuticas por meio de experimentos reprodutíveis em laboratório (HEINRICH et al., 2009). Com base nos dados obtidos da Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população dos países subdesenvolvidos usufruem dos recursos naturais para tratar dos cuidados básicos da saúde e 85% dessas pessoas fazem uso de plantas ou de seus derivados (OMS, 1979). Com isso, o uso de plantas medicinais tem ganhado cada vez mais atenção da população. De acordo com a OMS, diversas pessoas que residem em países em desenvolvimento fazem uso constantemente de recursos naturais como plantas por acreditar em suas propriedades terapêuticas (RAI; PRASAD; SHARMA, 2000).

Além disso, as plantas medicinais são fontes promissoras de substâncias bioativas, podendo propiciar a descoberta de novos fármacos (SILVA, et al., 2014). Estima-se que cerca de 25% das drogas lançadas no mercado pela indústria farmacêutica ou são oriundas de produtos naturais como as plantas ou são sintetizadas a partir de substâncias isoladas. Uma vez isoladas, essas substâncias poderão ser utilizadas como protótipos e levarão a formulação de novas formas farmacêuticas (RATES, 2001).

A descoberta de novos anti-inflamatórios utilizados na clínica médica tem grande contribuição da etnobotânica e da etnofarmacologia. Estas etnociências fornecem dados relevantes na descoberta de plantas com indicativo de ação terapêutica (ALBUQUERQUE, 2005). Além disso, diversos fitoterápicos produzidos pela indústria farmacêutica são comercializados apresentando atividade anti-inflamatória como o Acheflan® obtido da espécie *Cordia verbenacea* endêmica do Brasil, Kronel® (*Schinus terebinthifolius*), Peplin®

(*Euphorbia peplus* L.), Sativex® (*Cannabis sativa* L.) e Crofelemer® (*Croton lechleri* Muell. Arg.) (HEINRICH, 2014).

Devido a riquezas naturais, a etnobotânica pode proporcionar cada vez mais a descoberta de novas substâncias biologicamente ativas de origem vegetal que podem ser utilizadas por diferentes áreas. Além disso, essa etnociência pode promover a preservação de espécies de plantas com alto potencial terapêutico, a documentação do conhecimento tradicional e formas de manejos e por fim, a descoberta de novas espécies com potência bioativo desconhecida do meio científico (ALBUQUERQUE, 2005).

3.3 Família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae é composta por 228 gêneros com aproximadamente 6500 espécies (The Plant List, 2016). Apresenta uma ampla distribuição geográfica das suas espécies, as quais são conhecidas por seu potencial terapêutico ou por serem tóxicas. Essas particularidades são conferidas a essa família em virtude da variedade de compostos químicos que podem ser encontrados, em especial as classes dos triterpenos, flavonoides e alcaloides (SALATINO, A.; SALATINO, M.; NEGRI, *et al.*, 2007). As espécies dessa família apresentam-se em diferentes formas que variam em árvores, arbustos e ervas, podendo ser encontradas em regiões temperadas e tropicais (ROCHA, *et al.*, 2008).

3.4 Gênero *Croton*

O gênero *Croton* ocorre em quase todos os ecossistemas presentes no mundo, sendo considerado um dos maiores gêneros da família Euphorbiaceae e, com 1205 espécies descritas atualmente (The Plant List, 2016). Sua distribuição abrange regiões tropicais e subtropicais de todos os continentes. A maior ocorrência desse gênero está concentrada nas Américas, sendo o Brasil o maior centro de diversidade de espécies, assim como da família Euphorbiaceae a qual apresenta abundante distribuição nas áreas vegetais brasileiras (BERRY, *et al.*, 2005; WEBSTER, 1996; GOVAERTS; FRODIN; RADCLIFFE-SMITH, 2000).

Atualmente, 316 espécies foram catalogadas no Brasil para esse gênero, distribuídas principalmente entre os domínios fitogeográficos do cerrado, caatinga e mata atlântica. Destas espécies, 252 são endêmicas do Brasil (FLORA DO BRASIL, 2015; CORDEIRO, *et al.*, 2008). O gênero *Croton* tem importância biológica devido à presença de metabólitos secundários responsáveis pelas atividades biológicas como terpenoides, proantocianidinas,

flavonoides, compostos fenólicos, e alcaloides. Dessa forma, as substâncias bioativas conferem as diferentes atividades atribuídas a esse gênero, dentre elas destacando-se a antinoceptiva, antioxidante, anti-inflamatória, antiulcerogênica dentre outras (ROCHA, *et al.*, 2008; SUAREZ, *et al.*, 2006; XIMENES, *et al.*, 2013; LAVOR, *et al.*, 2014).

3.5 Espécie *Croton adamantinus*

Croton adamantinus (Euphorbiaceae) (Figura 1, p.20) é uma espécie endêmica da região do semiárido nordestino que abrange os estados da Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Bahia e Pernambuco. É um arbusto que mede cerca de 0,8 a 1,5 metros de altura, monoica, apresenta estípulas, folhas alternadas de coloração verde claro, leve aroma, látex translúcido, pares de nectários basilaminares, bráctea, sépalos e inflorescência com flor pistilada (SILVA; SALES; CARNEIRO-TORRES, 2010).

Figura 1 - Espécime de *Croton adamantinus* Müll. Arg. (Euphorbiaceae) fotografado no Parque Nacional do Catimbau (IPA Nº 90.450)



Fonte - Maurício N. Dália.

Na literatura, há estudo realizado com o óleo essencial das folhas de *Croton adamantinus* apresentando atividade antinociceptiva e cicatrizante realizado por Ximenes e

colaboradores (2013). Além disso, há estudos envolvendo fitosteróis encontrados no óleo fixo das suas sementes, como colesterol, campesterol e avenasterol (PINHO, 2010). No entanto, não há registro de nenhum estudo fitoquímico ou farmacológico realizado com o extrato da casca dessa planta.

No interior de Pernambuco, *Croton adamantinus* é conhecido popularmente como carrasco, moleque duro, canela de urubu, velame bravo e marmeleiro. Na cultura popular, este é muito utilizado como “remédio” contra impotência sexual sendo bastante consumido como “garrafadas” (casca do carrasco imersa em álcool). Além disso, como indicação popular, a casca na forma macerada é indicada no tratamento de doenças inflamatórias, problemas gastrointestinais e hepáticos.

3.6 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é uma reação complexa que envolve uma série de alterações fisiológicas, imunológicas e bioquímicas. Ocorre em tecidos vascularizados, e se inicia por diversos fatores como danos teciduais, infecções ou reações imunológicas (COSTA, *et al.*, 2012), e que tem por finalidade uma resposta de defesa com intuito de eliminar a causa da lesão ou minimizar os danos causados pelo mesmo (SILVA, *et al.*, 2014).

Quando ocorre um estímulo inflamatório, o sistema imunológico aciona os mediadores químicos que participam da homeostase do organismo (ROSENBLAT, *et al.*, 2014). A formação e liberação desses mediadores pró-inflamatórios podem ser de origem tissular, como as aminas vasoativas, o fator de ativação plaquetária (PAF), eicosanoides, citocinas, radicais livres, óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, ou de origem plasmática, como os dos sistemas de coagulação, do complemento e das cininas (RUBIN, 2006). Diferentes células estão envolvidas na inflamação, tais como mastócitos, plaquetas, neutrófilos e monócitos / macrófagos. Elas participam da síntese dos mediadores que estão relacionadas a formação do edema e ao surgimento da dor (ROSENBLAT, *et al.*, 2014; COSTA, *et al.*, 2012; CLAUDIANO, *et al.*, 2013). Todavia a intensidade ou duração do agente inflamatório e o tempo de permanência do mesmo é o que determina a gravidade da lesão caracterizando como fase aguda (minutos até dias) ou crônica (semana até anos) (SILVA, *et al.*, 2014; WALEAVA, *et al.*, 2007).

A formação do processo inflamatório se caracteriza por rubor, edema, calor e dor (COSTA, *et al.*, 2012). Uma vez liberados, os mediadores pró-inflamatórios ativam receptores específicos em células-alvo e estes poderão desencadear diferentes respostas, como aumento

da permeabilidade vascular que, por sua vez, promoverá a migração celular de neutrófilos e mastócitos através da quimiotaxia, além de promover a contração da musculatura lisa, induzindo a dor ou mediando o dano oxidativo promovido por diferentes substâncias tais como citocinas, óxido nítrico dentre outros produtos oriundos do metabolismo do ácido araquidônico (COLEMAN, 2002; SANTANGELO, *et al.*, 2007; COSTA, *et al.*, 2012).

O processo inflamatório pode ser observado em diferentes patologias, tais como artrite, artrose, doença de Alzheimer, diabetes, doenças cardiovasculares, aterosclerose e dentre outros. Assim, a resposta inflamatória dada pelo organismo pode ser por meio de defesa a estímulos nocivos, infecções ou até mesmo traumas, essa reação pode ser responsável pelo surgimento de doenças. Dessa forma, essa defesa pode se dar de forma benéfica, quando a controle na formação e liberação de mediadores químicos responsáveis pela resposta fisiológica, imunológica e bioquímica na presença de uma ação que pode ser física, química ou biológica. Quando essa ação se torna duradoura, essa defesa se dá de forma maléfica ao organismo, uma vez que, dependendo da quantidade de substâncias produzidas, as consequências podem ser reversíveis ou não, visto que, o sistema de defesa poderá controlar ou atenuar essa manifestação (COSTA, *et al.*, 2012).

3.6.1 Inflamação aguda

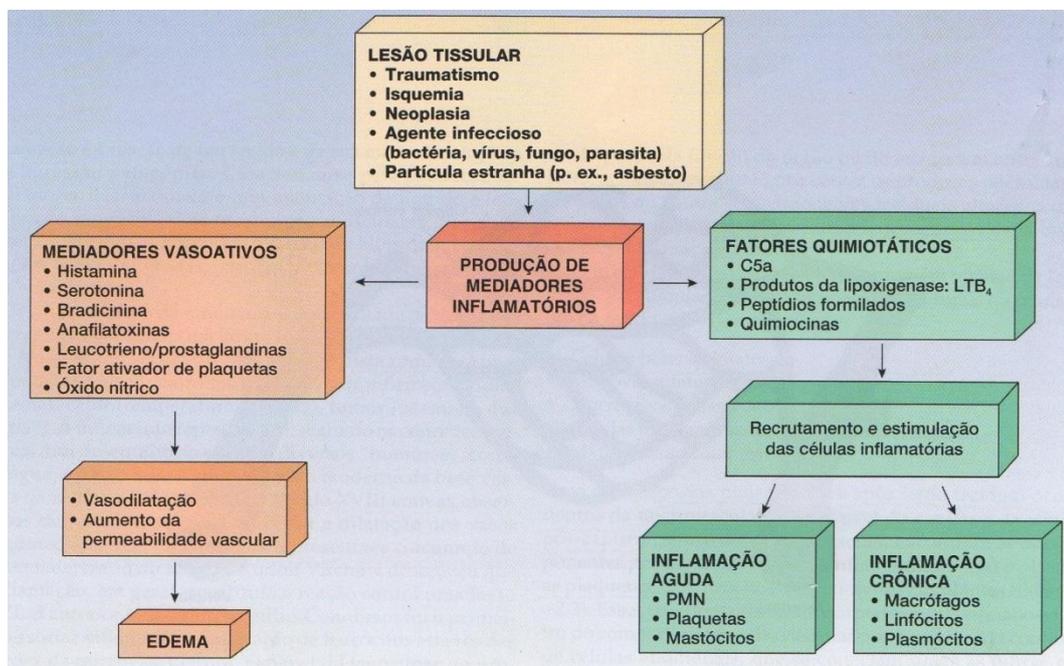
A inflamação aguda é uma resposta dada de forma relativamente rápida, com o intuito de proteger a célula contra estímulos que podem ser biológicos, químicos ou físicos, na tentativa de eliminar o agente agressor. Durante esse processo, há exsudação do plasma sanguíneo e liberação de proteínas e diferentes mediadores (TNF α , IL-1, TXs, LTs, PGs e PAF), ativação de enzimas em sequência como defesa do organismo (SAEED, *et al.*, 2012; RANG; DALE, 2012). Em virtude disso, há o recrutamento de leucócitos para a área afetada. Esses mediadores químicos que são produzidas podem permanecer na região lesionada por um tempo normalmente curto variando de minutos, horas ou até dias (Figura 2, p. 25).

A inflamação aguda se caracteriza por apresentar três fases distintas após agressão, inicialmente ocorrerá à vasodilatação devido ao aumento do fluxo sanguíneo e afastamento das células endoteliais, promovendo o aumento da permeabilidade com o extravasamento do plasma sanguíneo e como consequência a migração dos leucócitos e células fagocitárias processo denominado de quimiotaxia, onde há ativação e liberação de citocinas pró-inflamatórias levando a formação do edema, por fim, ocorrerá a degeneração tecidual e formação da fibrose (MURI, *et al.*, 2009).

3.6.2 Inflamação crônica

A inflamação crônica é caracterizada pela permanência do processo inflamatório por um período muito longo com tempo de duração de meses a anos. Diferentemente da fase aguda, o agente agressor persiste por muito mais tempo, esses agentes vão desde infecções por micro-organismos, reações imunes ou agressões sofridas através de agentes químicas de baixa toxicidade. A inflamação crônica se caracteriza pela presença de células migratórias como linfócitos e macrófagos, proliferação de fibroblastos e presença de necrose nos tecidos e formação de granulomas (Figura 2, 23), (PATEL, *et al.*, 2014; RUBIN, 2006).

Figura 2 - Mediadores da resposta inflamatória



Fonte - Rubin, 2006 (p. 46)

3.6.3 Mediadores da inflamação

Os mediadores da inflamação e substâncias correlatas compreendem o grupo dos autacóides. Nele estão integrados os eicosanóides, citocinas, cininas, fator de ativação das plaquetas, óxido nítrico, histaminas, serotonina. Estes desempenham funções fisiológicas e patológicas no organismo cujo efeito pode se pronunciar na forma parácrina ou autócrina (CLAUDIANO, *et al.*, 2013).

3.6.3.1 Eicosanóides

Eicosanóides, o grupo das prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) e lipoxinas. As PGs compreendem três subclasses, indo do A ao J com diferentes estruturas moleculares. Todas essas substâncias são produzidas a partir da liberação do ácido araquidônico presente na membrana celular dos tecidos, o qual sofre uma série de reações enzimáticas. Dentre essas enzimas, destaca-se a ação da fosfolipase A₂ responsável por iniciar uma série de reações em cascata que levam a produção dos diferentes eicosanóides (Figura 3, p. 26). A ativação dessa enzima pode ser dada através da ação de agentes químicos, biológicos, físicos ou mecânico (SILVA, 2006; GREENE, *et al.*, 2011).

Uma vez liberado (dos fosfolípidios da membrana), o ácido araquidônico é metabolizado pela ação das enzimas cicloxigenases (COX I e COX II). Estas enzimas se expressam no organismo de forma constitutiva (COX I) ou induzida (COX II), respectivamente (SILVA, 2006; GREENE, *et al.*, 2011). Elas são responsáveis pela produção das prostaglandinas (PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂), tromboxanos (TX_A e TX_B) que podem atuar de como agonistas ou antagonistas no organismo (NICOLAOU, 2013; BATLOUNI, 2010).

As lipoxigenases (5-LOX, 12-LOX e 15-LOX) são uma segunda classe de enzimas capazes de metabolizar o ácido araquidônico e são responsáveis pela produção dos diferentes leucotrienos (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄), lipoxinas e substâncias correlatas. Cada um desses mediadores atuará em receptores específicos presentes na membrana celular. A inativação dos eicosanóides é realizada através da enzima 15-PGDH dentre outras enzimas por meio de uma ou duas passagens pela circulação sanguínea (SILVA, 2006; MURI, *et al.*, 2009).

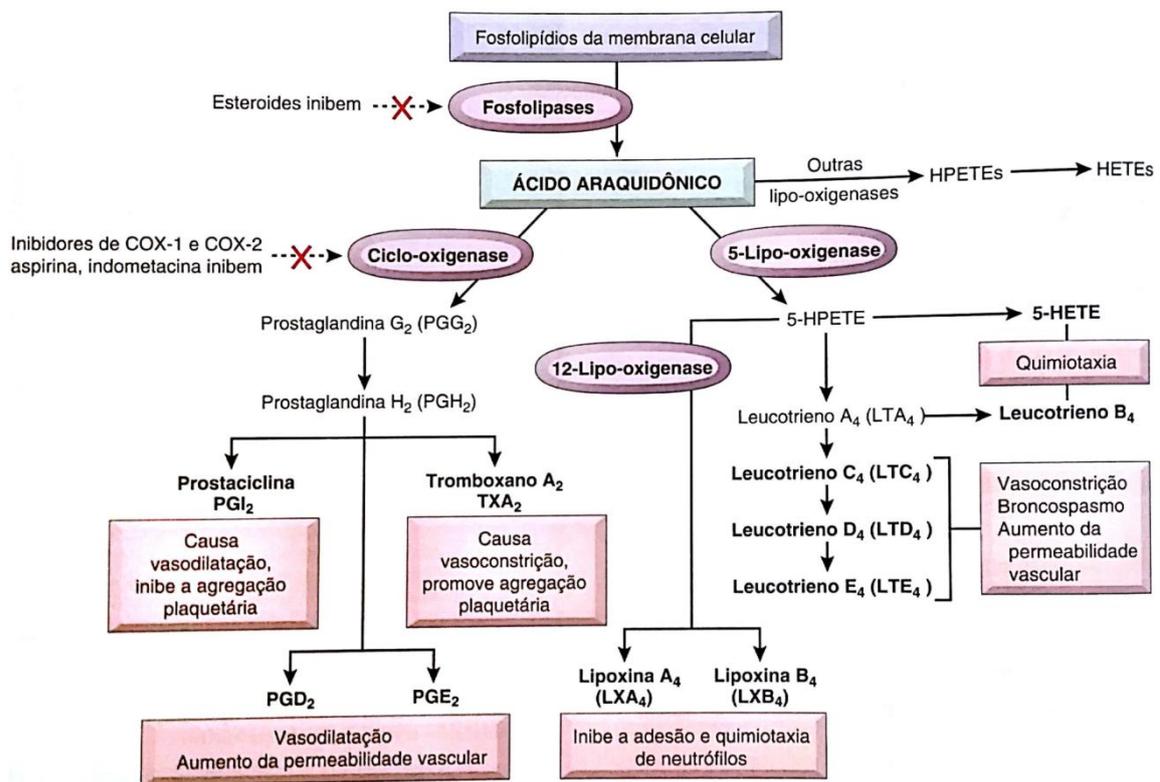
Todavia, muitos desses mediadores produzidos têm ação reguladora por atuarem como agonista e/ou antagonista promovendo assim a defesa e reparo dos tecidos ou área lesada. As prostaglandinas (PGD₂, PGE₂ e PGI₂) atuam de um modo geral, como vasodilatadoras, aumentando com isso o fluxo sanguíneo e induzindo a dor, tendo sua ação inibida pela PGF_{2α} e TX_{A2}, substâncias responsáveis por causar a vasoconstrição. (CLAUDIANO, *et al.*, 2013; BATLOUNI, 2010). Além da ação vasoconstritora promovida pelo TX_{A2}, ele atua como potente iniciador da agregação plaquetária, ao passo da PGI₂ pode atuar inibindo sua ação. Ambos TX_{A2} e PGI₂ contribuem na homeostase do organismo por ter ação reguladora uma por iniciar a agregação e a outra por inibir (SILVA, 2006).

As prostaglandinas são responsáveis por diferentes respostas fisiológicas e fisiopatológicas. No trato gastrointestinal, as PGE₂ e PGI₂ (citoprotetora), estimulam a formação de muco, reduzem as secreções ácidas e elevam o fluxo de sangue na mucosa. Nas

vias aéreas, PGD_2 , PGF_{2a} e TXA_2 são broncoconstritores enquanto PGI_2 e PGE_2 atuam como broncodilatadores. No sistema cardiovascular, a PGD_2 , PGE_2 e PGI_2 são vasodilatadores e reduzem a pressão arterial (GOODMAN; GILMAN, 2012; SILVA, 2006).

Os leucotrienos (LTC_4 , LTD_4) tem ação vasoconstritora e são responsáveis pela broncoconstrição. Além disso, o LTB_4 atua como agente quimiotático promovendo a migração de neutrófilos, leucócitos e desencadeando a geração de superóxido. No entanto, além da ação vasoconstritora e broncoconstritora, os leucotrienos ainda apresentam ação no aumento da permeabilidade da paredevascular, promovendo o extravasamento do plasma, portanto a formação do edema, tendo sua ação reforçada pelas PGs (WERZ; STEINHILBER, 2006). (Figura 3, p25)

Figura 3 – Geração do metabolismo do ácido araquidônico e seus papeis na inflamação.



Fonte - Robbins, 2010 (p. 58)

3.6.3.2 Citocinas

As citocinas são polipeptídios (IL, TNF dentre outras) multifuncionais, os quais desempenham importantes papeis no sistema imune e na resposta inflamatória causados por infecções e lesões (POSTAL, *et al.*, 2015; CALIXTO, 2004). São liberadas por diferentes

células e agem principalmente nos macrófagos e linfócitos. Estas têm efeito pleiotrópico por agirem em células-alvos distintas e apresentarem diferentes respostas (TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Suas ações podem se expressar de forma autócrina, parácrina e endócrina, portanto podem agir no local e sistematicamente. Uma das principais características apresentadas pelas citocinas é o efeito sinérgico. Por isso são primordiais na formação das cascatas de reações inflamatórias, além de estimular a produção de novas citocinas. Deste modo, as citocinas, são tidas como segundo mensageiros proteicos que influenciam e interligam o sistema imune com outros sistemas fisiológicos (SILVA, 2006; RUBIN, 2006).

Essas proteínas exibem um amplo espectro de ação apresentando diferentes funções, em local onde há lesão do tecido são responsáveis por regular a resposta inflamatória, por promover o aumento da permeabilidade celular e atuar na restauração do tecido. A IL-1 pode participar de quadros patológicos como artrite reumatoide, choque séptico, doenças autoimunes dentre outras. Além disso, algumas citocinas podem ter ação pró-inflamatória (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18 e TNF- α) por iniciar a cascata de inflamação, bem como anti-inflamatória como (IL-10, TGF- β e IRA) (JAIN, *et al.*, 2013; CALIXTO, 2004; SILVA, 2006).

A liberação e a produção dessas proteínas podem ser observadas durante a formação de um processo inflamatório agudo, onde há produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2 e TNF- α , além de eicosanóides, na qual dá início a uma série de reações durante o processo inflamatório. Além disso, as citocinas são responsáveis por potencializar a ação das PGE₂ responsável por causarem dor e febre (SAEED, *et al.*, 2012).

3.6.3.3 Fator ativador das plaquetas (PAF)

Oriundo de diferentes células, o PAF é derivado a partir da metabolização de alquilacilglicero-fosfolinas através da ação de duas enzimas fosfolipase A₂ e acetil-CoA. A produção do PAF por essa via leva também a formação do ácido araquidônico e, conseqüentemente, à liberação de outros mediadores. Outra via que pode levar à produção do PAF é através da metabolização do 1-alkil-2-liso-*sn*-glicero-3-fosfato por meio da ação enzimática da fosfolina transferase (SILVA, 2006).

O PAF é um mediador pró-inflamatório multifuncional que pode agir de forma rápida ou permanecer no local da inflamação por um tempo maior. Além disso, o PAF promove a agregação plaquetária, broncoconstrição, vasoconstrição nos pulmões, estimula o aumento da permeabilidade vascular levando a formação de edema tanto na pele como nos rins e pulmões

(SINGH, *et al.*, 2013; SILVA, 2006). Deste modo, o PAF pode ser encontrado em diferentes sistemas tais como: gastrointestinal, cardiovascular, respiratório, renal e reprodutor. Assim, o mesmo produzido em excesso contribui no surgimento de diferentes patologias como aterosclerose, asma, choque endotoxinas, anafilaxia, insuficiência respiratória aguda e crônica, artrite reumatoide (SINGH, *et al.*, 2013; SATON, *et al.*, 2013).

3.6.3.5 Aminas vasoativas

As aminas vasoativas são representadas pela histamina e serotonina. A histamina é produzida através da histidina em reação catalisada pela enzima L-histidina descarboxilase na presença de fosfato. Uma vez produzida, a histamina é armazenada em grânulos presentes em monócitos e basófilos, estando presente em diversos tecidos na forma pré-formada, sendo encontrada em maior concentração na pele, pulmão e mucosa intestinal (SILVA, 2006).

Quando há liberação da histamina por meio da degranulação (mastócitos ou basófilos) através de estímulo que pode ser imunológico, químico ou mecânico, a mesma poderá atuar sob diferentes ações a depender do órgão ou do local em que se encontra. Além disso, uma vez liberada, ela contribui para a formação do edema por ter ação vasodilatadora, promovendo o aumento da permeabilidade vascular e induzindo a dor (TING, *et al.*, 2007). No estômago, a histamina estimula a secreção de ácido gástrico. No cérebro, ela pode responder como neurotransmissor (neuroendócrino). Além de atuar como regulador cardiovascular, ter ação termorreguladora e influenciar no estado de vigília (TABAREAN, *et al.*, 2012). A serotonina é um mediador com ação semelhante à histamina por promover o aumento na permeabilidade celular sendo pré-formado porém é armazenado em plaquetas. Sua liberação é realizada por meio da formação da agregação plaquetária através da reação antígeno-anticorpo.

3.7 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são substâncias altamente instáveis, produzidas pelo organismo por meio de estímulos fisiológicos, radiações UV, infecções (FILIPPIN, *et al.*, 2008). Além disso, agem como moléculas sinalizadoras formadas por peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion radical superóxido (O_2^-) radical hidróxil ($\cdot HO$), peroxinitrito ($ONOO^-$) dentre outros. Por fazerem parte do sistema fisiológico, as EROs são produzidas também no local do processo inflamatório e são responsáveis pelos danos aos

tecidos, ocorrendo em inflamações agudas e crônicas (HUANG, *et al.*, 2013). Estes danos são resultado do desequilíbrio oxidativo com a diminuição da ação de moléculas antioxidante endógenas responsáveis pela remoção desses radicais (NARDI, *et al.*, 2007). Além disso, em altas concentrações, esses radicais podem desencadear o estresse oxidativo, podendo provocar danos celulares como mutação do DNA, acarretar o surgimento de doenças e promover o envelhecimento (HUANG, *et al.*, 2013; NARDI, *et al.*, 2007; AVALOS, *et al.*, 2007).

3.7.1 ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO) é um mediador gasoso, produto da reação entre o oxigênio molecular e a L-arginina produzido na presença das enzimas óxido nítrico síntese (NOS) (JAIN, *et al.*, 2013). Trata-se de um mediador inflamatório, podendo ser observados em uma variedade de processos fisiopatológicos (REES, *et al.*, 2014). O NO é produzido através de três isoformas diferentes de enzimas que podem se expressar de duas formas, uma constitutiva e uma indutiva (iNOS). Enzimas na forma constitutiva podem ter origem endotelial (eNOS) ou neuronal (nNOS) (HUANG, *et al.*, 2013; FARO, *et al.*, 2014). No entanto, sua produção pode ser influenciada pela ação de citocinas responsáveis por induzir a produção NO. Efeitos benéficos podem ser atribuídos ao NO, dentre eles estão à inibição da agregação plaquetária, proteção contra aterogênese, efeitos sinápticos no sistema nervoso central e periférico, promovendo a defesa do organismo por ter ação citoprotetora, além de atuar como vasodilatador e inibir adesão de monócitos. Entretanto, quando NO é produzido de forma desordenada induz a inflamação podendo levar células a apoptose (REES, *et al.*, 2014; HUANG, *et al.*, 2013; NICOTERA; BRUNE; BAGETTA, 1997; SHAW, *et al.*, 2005).

3.8. FARMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Os anti-inflamatórios se subdividem em esteroides e não esteroides. Anti-inflamatório não esteroides (AINEs) são bastante utilizados em patologias que envolvem os sintomas como dor, febre ou inflamação por terem ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Por ser analgésico, atuando reduzindo a ação das prostaglandinas responsáveis por sensibilizar os nociceptores por meio dos mediadores da inflamação como bradicinina (ação periférica). Além de inibir a produção de prostaglandina na medula espinhal reduzindo a transmissão de dor das fibras aferentes para os interneurônios no corno posterior (ação central). Como anti-inflamatórios, agem inibindo a ação vasodilatadora promovida pelas prostaglandinas liberadas

pela COX-2 e de forma indireta reduz o efeito da histamina que tem sua ação potencializada pelas prostaglandinas no aumento da permeabilidade vascular que leva a formação do edema. Como antipiréticos, agem inibindo a produção de prostaglandinas no hipotálamo que eleva o ponto de ajuste na temperatura corporal (RANG, 2012; JIANG, *et al.*, 2012).

Existe uma gama de diferentes AINEs produzidos e subdivididos em grupos tais como: salicilatos (ácido acetilsalicílico); derivados do paraminofenol (paracetamol); derivados ácido acético (indometacina); os fenamatos (ácido mefenâmico); derivados do ácido propiônico (ibuprofeno); oxicans (piroxican); dentre outros (GOODMAN, *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação dos AINEs consiste na inibição das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2). Estas são responsáveis por catalisar a produção das prostaglandinas e sua inibição leva a uma série de efeitos adversos (CHANG, *et al.*, 2014). Ao inibir a ação da COX-1 (constitutiva), os AINEs são responsáveis por promover um desequilíbrio na homeostase, pois a mesma é responsável pela produção de prostaglandinas que atuam na agregação plaquetária, auto-regulação do fluxo sanguíneo renal bem como citoprotetora gástrica. Esses efeitos indesejáveis se pronunciam de forma mais clara em pacientes que fazem uso contínuo. Todavia, apesar das reações adversas observadas com a utilização dos AINEs, esses ainda compreendem uma das classes de medicamentos mais prescritos pela comunidade médica e utilizada pela população mundial (GREMEAUX, *et al.*, 2013). No entanto, já existem no mercado outros AINEs com ação seletiva para a enzima COX-2. Apesar de essas drogas terem sido bem aceitas, algumas delas como rofecoxibe podem oferecer risco cardiovascular, por inibir a produção de prostaciclina mediador este, responsável por inibir a agregação plaquetária (SOSTRES, *et al.*, 2010).

Outra classe de anti-inflamatórios que vem despertando interesse de pesquisadores são os inibidores duais. Estes são capazes de bloquear igualmente a síntese de mediadores pró-inflamatórias como LTs e PGs, além de apresentar menos efeitos colaterais do que os observados nos AINEs e inibidores seletivos de COX-2. Assim, há indicativo de que esses inibidores duais potencializem o efeito anti-inflamatório e sem promover efeitos indesejáveis no sistema gástrico bem como reações alérgicas quando comparado com outros anti-inflamatórios (GILROY; TOLINSON; WILLOUGHBY, 1998; CHARLIE; MICHAUX, 2003).

Os anti-inflamatórios esteroidais compreendem os glicocorticoides que são os mais eficazes por inibirem respostas inflamatórias que podem surgir de imediato como dor, rubor, calor e edema ou na forma mais tardia contribuindo na redução da cicatrização (RANG; DALE, 2012). Sua resposta se torna complexa devido a ação das células inflamatórias e

mediadores por promover redução da função dos fibroblastos consequentemente diminui a produção de colágeno, reduz osteoblastos (osteoporose), diminui na produção de prostanóides, NO, citocinas, histaminas dentre outras. Todavia muitos glicocorticoides são bastante utilizados para tratamento e cura de muitas patologias (asma, artrite reumatoide, doenças neoplásicas, rinite) (CHU, *et al.*, 2014). Porém, seu uso ao longo prazo não é adequado por promover a retenção de sódio no organismo levando a formação de edema bem como ação imunodepressora.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ESTUDOS ETNOBOTÂNICO

O estudo etnobotânico com ênfase no uso das plantas medicinais com atividade anti-inflamatória foi realizado em três municípios do sertão de Pernambuco (Serrita, Terra-Nova e Parnamirim) localizados a 460 km do Recife. Foram entrevistados 100 informantes, com idade variando de 29 a 60 anos, de ambos os sexos. Os dados foram obtidos através de entrevistas por meio de um questionário semi-estruturado seguido de lista livre. Cada pessoa entrevistada foi questionada sobre as mesmas perguntas realizadas em sequência estabelecida no estudo, independentemente da existência de um contato prévio com a população a ser estudada (ALBUQUERQUE; LUCENA, 2010). Além disso, no ato da entrevista foi utilizado estímulo visual com uma amostra da espécie para identificação (Figura 1, p. 24). O estímulo foi usado para identificação da espécie, nome popular e uso terapêutico.

No questionário semi-estruturado, as observações foram verificadas de forma direta, para obtenção de informações quanto aos fatores socioeconômicos, uso de plantas medicinais e quais as indicações terapêuticas. Aplicação da técnica de lista livre foi utilizada para que as pessoas entrevistadas pudessem citar todas as plantas medicinais que conheciam. Para instigá-los foram utilizadas: a indução não-específica, nova leitura e sugestão semântica (ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2007; ALBUQUERQUE; LUCENA, 2010). A divulgação do conhecimento obtido na entrevista foi realizada após a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido e assinado por todos os entrevistados. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (nº 326/09), de acordo com a resolução nº 466/12.

A quantificação dos dados obtidos foi realizada pelo cálculo do valor de uso para cada espécies, seguindo fórmula proposta por Rossato et al. (1999):

$$VU = \frac{\sum U}{n}$$

Onde o valor de uso (VU) é igual ao somatório os usos (U) dividido pelo número total de entrevistados.

4.2 COLETAS DO MATERIAL BOTÂNICO

O material botânico foi coletado no sítio vassouras no município de Serrita – PE. Para cada espécime coletada foi confeccionada uma exsicata que foi identificada e depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima do Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA) sob o seguinte registro 85610. O material foi seco em estufa com circulação de ar e em seguida triturado.

4.3 PREPARO DO EXTRATO E CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA INICIAL

As cascas secas e trituradas do caule de *C. adamantinus* (600 g) foram maceradas com etanol sob agitação durante 3 horas, três vezes consecutivas. O extrato obtido foi filtrado e o solvente foi retirado com o auxílio de um evaporador rotativo a 110rpm e 45°C até a eliminação total do solvente. A presença dos grupos de metabólitos secundários no extrato foi avaliada através de cromatografia em camada delgada utilizando sistemas e reveladores químicos específicos (ensaios cromáticos), como verificado na Tabela 1, p. 33.

Tabela 1- Metodologia da prospecção fitoquímica

<i>Classe de metabólitos secundários</i>	<i>Padrões</i>	<i>Sistema</i>	<i>Revelador</i>	<i>Referência</i>
Flavonoides, derivados cinâmicos e fenilpropanoglicosídeos	Quercetina, rutina e ácido clorogênico	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	NEU	Wagner e Bladt (1996) Brasseur e Angenot (1986)
Triterpenos e esteroides	β-sitosterol	Tolueno:AcOEt (90:10 v/v)	LB	Harborne (1998)
Mono e sesquiterpenos	Timol	Tolueno:AcOEt (97:3 v/v)	AS	Harborne (1998)
Cumarinas e Quinonas	Cumarina e lapachol	CHCl ₃ -MeOH (98:2 v/v)	KOH	Wagner e Bladt (1996)
Alcaloides	Pilocarpina	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	D	Wagner e Bladt (1996)
Proantocianidinas condensadas e leucoantocianidinas	Catequina	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	VC	Roberts <i>et al.</i> (1957)

Nota - KOH – hidróxido de potássio 5% em EtOH; NEU - difenilborinato de amino-2-etila 1% em MeOH; LB – Liebermann-Burchard; AS -Anisaldeído sulfúrico a 5% em etanol; VC – Vanilina Clorídica; D – Dragendorff.

4.4 DETERMINAÇÃO DO TEOR TOTAL DE COMPOSTOS FENÓLICOS

A quantidade de compostos fenólicos no extrato foi determinada utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu (SINGLETON; ROSSI, 1965). As amostras do EECA (1mg) foram adicionadas em tubos de ensaios contendo 1,0 mL de reagente de Folin-Ciocalteu (1:1 v/v) e 2,5 mL de carbonato de sódio (20%). A mistura foi incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente e permaneceu em repouso por mais 30 minutos. Em seguida, a absorbância foi lida em espectrofotômetro com comprimento de onda $\lambda = 765$ nm (GenQuant 1300, GE Healthcare).

4.5 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante do EECA foi determinada pelo método fotocolorimétrico *in vitro* por sequestro do radical livre estável 2,2-difenil1-picrilhidrazil (DPPH) (BLIOS, 1958). A amostra para a realização do ensaio foi preparada adicionando-se 250 μ L da solução de DPPH (1 mM) a 40 μ L de diferentes concentrações do EECA (3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100 μ g/mL). Após 25 minutos foi medida a absorbância em 517 nm. O ácido gálico foi o composto de referência e o controle foi o DPPH adicionado a 40 μ L de metanol. A eliminação de radicais de DPPH foi calculada pela fórmula:

$$\text{Eliminação [DPPH]}(\%) = \frac{(\text{Abs da amostra} - \text{Abs do controle})}{\text{Abs do controle}} \times 100$$

Onde: Abs = Absorbância.

4.6 ESTUDOS *IN VIVO* DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

4.6.1 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss e BALB/c, machos e fêmeas, entre 8 e 12 semanas de idade. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (22 ± 2 °C) e ciclo claro/escuro de 12 horas, com livre acesso a comida e água. Todos os procedimentos experimentais que foram realizados estão de acordo com as leis brasileiras para experimentação com animais e foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Pernambuco (protocolo de aprovação nº 23076.021665/2013-00).

4.6.2 Atividade anti-inflamatória tópica

4.6.2.1 Edema de orelha

A atividade anti-inflamatória tópica do EECA foi avaliada pela capacidade de inibição do edema de orelha induzido pela aplicação de diferentes agentes flogísticos (óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina, fenol), de acordo com o procedimento descrito por Rauh e colaboradores (2011). Para cada modelo foi utilizado cinco grupos (G1: controle negativo; G2: 0,1mg do EECA; G3:0,5mg do EECA; G4:1,0mg do EECA; G5: controle positivo) com seis animais por grupo.

Grupos n=6	Atividade anti-inflamatória tópica do EECA
G1	Grupo que recebeu óleo de cróton a 2% mais acetona - 20µL por orelha
G2	Grupo que recebeu 0,1 mg /20µL por orelha
G3	Grupo que recebeu 0,5 mg /20µL por orelha
G4	Grupo que recebeu 1,0 mg /20µL por orelha
G5	Grupo que recebeu o fármaco padrão - 20µL por orelha

4.6.2.2 Edema de orelha induzido por óleo de cróton

A formação do edema induzido por óleo de cróton é um modelo que permite identificar os inibidores das enzimas COX e LOX. Para o experimento foram utilizados 5 grupos com n = 6 animais. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50

mg/kg, i.p.). Um grupo recebeu apenas 20 µL óleo de cróton a 2% em acetona sendo aplicado na superfície interna e externa da orelha direita dos animais. Em seguida os demais grupos receberam o EECA e o fármaco-padrão (indometacina) diluídos no mesmo volume de acetona, além do óleo de cróton 2%, e aplicado na orelha direita. A orelha esquerda recebeu somente acetona que funciona como controle negativo. A resposta inflamatória foi avaliada após seis horas, depois os animais foram eutanasiados e uma amostra de 6 mm de diâmetro foi retirada de cada orelha com auxílio de um punch de biópsia. As amostras foram pesadas e o edema calculado pela diferença do peso das amostras da orelha direita pela orelha esquerda (TUBARO, 1985).

4.6.2.3 Edema de orelha induzido por ácido araquidônico

No modelo de edema de orelha induzido por ácido araquidônico, o AA é metabolizado por meio da ação das enzimas COX e LOX levando à formação de mediadores responsáveis pela formação do edema. Nesse experimento foram utilizados 5 grupos (camundongos BALB/c) com n = 6. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) em seguida foi aplicado na superfície interna e externa da orelha direita dos animais uma solução de ácido araquidônico (2mg/orelha) diluído em 20 µL de acetona, funcionando como controle negativo, Os demais grupos receberam as respectivas doses do EECA e a indometacina (0,5 mg/orelha) diluídos no mesmo volume. A orelha esquerda recebeu somente acetona que funciona como controle negativo. O pico da inflamação é verificado após 1h. Depois os animais foram eutanasiados e uma amostra de 6 mm de diâmetro foi retirada de cada orelha com auxílio de um punch de biópsia. As amostras foram pesadas e o edema calculado pela diferença do peso das amostras da orelha direita pela orelha esquerda (YOUNG, *et al.*, 1984; CRUMMEY, *et al.*, 1987).

4.6.2.4 Edema de orelha induzida por capsaicina

Na indução por capsaicina foram utilizados 5 grupos com n = 6. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.). Foi administrado uma solução de capsaicina (0,25 mg/orelha) diluídos em 20 µL de acetona na superfície junto com as respectivas doses testadas na parte interna e externa da orelha direita dos animais. A orelha esquerda recebeu somente acetona que funciona como controle negativo. O controle positivo recebeu um pré-tratamento com o fármaco padrão (vermelho de rutênio) 30 min antes da administração da solução de capsaicina dissolvido em acetona. A resposta inflamatória foi

verificada após 30min. Em seguida, os animais foram eutanasiados e uma amostra de 6 mm de diâmetro foi retirada de cada orelha com auxílio de um punch de biópsia. As amostras foram pesadas e o edema calculado pela diferença do peso das amostras da orelha direita pela orelha esquerda (GABOR, 2000; GABOR; RAZGA, 1992).

4.6.2.5 Edema de orelha induzido por fenol

No referido modelo 5 grupos n=6 foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.). Uma solução de fenol a 10% (v/v) diluídos em 20 µL de acetona foi aplicado na superfície interna e externa da orelha direita dos animais. A orelha esquerda recebeu somente acetona e funciona como controle negativo. O EECA e o fármaco-padrão (dexametasona 1mg/orelha) foram em seguida diluídos no mesmo volume de acetona e aplicados imediatamente na orelha direita. A formação do edema foi avaliada após uma hora. Depois, os animais foram eutanasiados e uma amostra de 6 mm de diâmetro foi retirada de cada orelha com auxílio de um punch . As amostras foram pesadas e o edema calculado pela diferença do peso das amostras da orelha direita pela orelha esquerda (GÁBOR, 2000).

4.6.3 Atividade anti-inflamatória sistêmica

4.6.3.1 Edema de orelha induzido por óleo de cróton

A formação do edema induzido por óleo de cróton é um modelo que permite identificar os inibidores das enzimas COX e LOX. Para o experimento foram utilizados 5 grupos com n = 6 animais. Os animais receberam um pré-tratamento, 1 h antes da indução do agente flogístico, com solução salina, EECA (100, 200 e 300mg/kg) e o fármaco padrão por via oral. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.). Todos os grupos receberam 20 µL de uma solução de óleo de cróton a 2% diluídos em acetona sendo aplicado na superfície interna e externa da orelha direita dos animais. A orelha esquerda recebeu somente acetona que funciona como controle negativo. A resposta inflamatória foi verificada após seis horas. Depois os animais foram eutanasiados e uma amostra de 6 mm de diâmetro foi retirada de cada orelha com auxílio de um punch de biópsia. As amostras foram pesadas e o edema calculado pela diferença do peso das amostras da orelha direita pela orelha esquerda (TUBARO, 1985).

4.6.3.2 Edema de pata induzido por zymosan

Os animais foram divididos em seis grupos (n = 6), recebeu veículo, o EECA (100, 200 e 300mg/kg) ou indometacina (10 mg/kg, via oral ou intraperitoneal). Após 1h do pré-tratamento (para os animais via oral) e 30 mim (para os animais que utilizaram a via intraperitoneal) em seguida os animais receberam 50 µL de zymosan 1% na pata direita traseira por via subplantar. Na pata esquerda traseira foi injetada com o mesmo volume de PBS estéril e serviu como controle. O volume das patas traseiras foi medido utilizando um hidropletismômetro (Ugo Basile, Itália). Após 0,5, 1, 2 e 4 horas da administração da zymosan o edema formado foi calculado pela subtração do volume da pata direita pela pata esquerda, e expressa em microlitros segundo a metodologia de Stefanova (1995) com algumas modificações.

4.6.3.3 Bolsão de Ar Subcutâneo

No primeiro dia, injetou-se 2,5 mL de ar estéril no dorso dos animais, repetindo-se o procedimento após 72 horas. No sétimo dia do ensaio os animais receberam, por via intraperitoneal, o EECA nas doses (100, 200 e 300 mg/kg, i.p.). Foi administrado também por via oral indometacina (10 mg/Kg) e um grupo controle recebeu veículo (salina contendo 5% de tween 80). Após 1h, 1 mL de uma solução de carragenina a 1% foi injetado dentro da bolsa de ar. Decorridas 6 horas após a aplicação do agente flogístico, os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂ e as bolsas lavadas com 3 mL de solução salina contendo EDTA como líquido de arraste. A contagem de leucócitos totais foi realizada em analisador hematológico ABX micros 60 (KIM, J; KIM, D.; JEONG, 2006).

4.6.3.4 Permeabilidade Vascular Induzida por Ácido Acético

Os efeitos das substâncias testes no aumento da permeabilidade vascular induzida por ácido acético em camundongos foram determinados de acordo com o método descrito por Whittle (1964). O EECA foi administrado nas doses (100, 200 e 300 mg/kg i.p.) 30 minutos antes da administração do agente flogístico. Para os animais pertencentes ao grupo controle, foi administrado o veículo salina. Cada animal foi anestesiado com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.), por via intraperitoneal. Após a anestesia, foi injetado no plexo retro-orbital do

camundongo 0,2 mL do corante Azul de Evans a 1% (Sigma, St. Louis, Missouri, USA). Em seguida, administrou-se 0,5 mL da solução de ácido acético (1%) na cavidade peritoneal. Após um intervalo de 30 minutos, os camundongos foram eutanasiados em câmara de CO₂, a cavidade peritoneal foi lavada com 2 mL de salina, o exsudato foi coletado e centrifugado a 2000 rpm durante 10 min. A absorbância do sobrenadante foi lida em filtro de 610 nm com um leitor de microplacas.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média e analisados por ANOVA com pós-teste de Bonferroni. O limite de significância foi considerado como 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPadPrism[®] 5.0.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO ETNOBOTÂNICO

A etnobotânica é uma ciência que estuda a relação entre os fatores culturais e ambientais, bem como o uso das plantas medicinais e suas formas terapêuticas. Dados oriundos de levantamento etnobotânico fornecem subsídios para a etnofarmacologia, que, de modo geral, investiga o estudo de atividade biológica de preparações realizadas por pessoas em diferentes culturas. Além disso, informações obtidas através destas etnociências (etnobotânica e etnofarmacologia) sobre uso de plantas medicinais e suas indicações têm contribuído para a busca por substâncias bioativas com ação terapêutica guiada através uso popular das plantas e suas práticas tradicionais (ALBUQUERQUE, 2005; MACIEL; PINTO; VEIGA, 2002; HEINRICH, 2014). Os dados oriundos destas etnociências têm contribuído com pesquisadores de áreas da fitoquímica que buscam o isolamento, purificação e caracterização de substâncias bioativas, e da farmacologia responsável por verificar o efeito farmacológico dessas substâncias (VENDRUSCOLO; RATES; MENTZ, 2005; SIVAGNANAM; KALAIVANAN; RAJAMANICKAM, 2013; HEINRICH, 2014).

Estudos etnodirigidos realizados através de pesquisas etnobotânica e etnofarmacologia têm como objetivo contribuir na descoberta de plantas com potencial terapêutico e de interesse pela indústria farmacêutica bem como pelos profissionais de saúde (médicos). Assim, estudos etnodirigidos têm como objetivo contribuir com a bioprospecção na descoberta de novas drogas, na preservação da biodiversidade bem como usufruir do conhecimento popular por meio das práticas tradicionais (ETKIN, 2001; ALBUQUERQUE; HANAZAKI, 2006).

Com base na importância etnobotânica foi realizado o levantamento de dados em uma região endêmica da espécie *Croton adamantinus* através de questionários semi-estruturados seguido de lista livre e identificação da espécie. A pesquisa foi realizada em uma área da zona rural nos municípios de Serrita, Parnamirim e Terra Nova (Figura 4, p. 41) no sertão da caatinga em Pernambuco nos meses de dezembro de 2013 a janeiro de 2014 (Tabela 2, p. 40).

Tabela 2 - Área de estudo do *Croton adamantinus*

Cidades	Habitantes	Zona	Zona	Área km ²	Densidade	Estimativa População 2014
		Urbana	Rural		Demográfica	
Serrita	18.331	6.356	11.975	1.538,437	11,92	18.985
Parnamirim	20.227	8.380	11.847	2.621,427	7,79	21.093
Terra Nova	9.256	5.015	4.241	296,179	29,95	10.052

Fonte - IBGE, 2010

Durante a pesquisa, 44 indivíduos eram do sexo masculino e 56 do sexo feminino, destes 27 homens e 29 mulheres com faixa etária que varia entre 20 a 59 anos e 17 homens e 27 mulheres com idade acima de 60 anos. Nos três municípios, não houve discrepância quanto ao sexo e idade. As mulheres e/ou idosas são as que detêm maior conhecimento sobre o uso das plantas. Segundo Albuquerque (2013) essa diferença no percentual pode ser explicada ao maior tempo dedicado à casa e à saúde da família, aos idosos a experiência e interação com o meio contribuindo com a construção desse conhecimento adquirido no decorrer dos anos.

Quando analisado o nível de escolaridade, 89% dos informantes declaram ter o ensino fundamental, 6% ensino médio, 2% superior e 3% se consideram analfabetos. Em termos de profissão 96% são agricultores, 1% enfermeiros e 3% professores.

Foram citadas 73 plantas. Destas, treze se destacaram por terem sido mais citadas para os parâmetros analisados (atividade anti-inflamatória, cicatrizante e outros usos com a mesma planta) (Tabela 3, p. 42). Dentre elas destacam-se a umburana-de-cambão, umburana-de-cheiro, jurema-preta, favela, babosa, ameixa, aroeira, quina-quina, carrasco, quebra-faca, catingueira, carquejo, cajueiro, quixabeira e alfavaca. Entre estas, seis obtiveram o maior valor de uso, catingueira (0,96); quebra-faca (1,32), aroeira (1,10) e a ameixa (1,06) e quixabeira (0,95), umburana de cheiro (1,19). Esse estudo corrobora com os dados obtidos em pesquisas realizadas na região do semiárido do nordeste realizada por Albuquerque e colaboradores (2007) no mesmo bioma, porém em áreas diferentes. Ao fazerem uso desses vegetais, os informantes declaram utilizar semente, folhas, flor, fruto, casca do caule, casca da raiz ou a planta toda, sendo a casca do caule as mais citadas, quanto às formas de uso as mais citadas foram maceração e chá, dentre outros usos. A posologia variou de 1vez ao dia a

tomarem de 4-5 vezes. Quanto ao local onde foram adquiridas, 73 das plantas citadas foram coletadas, 9 cultivadas e 3 compradas (Tabela 3, p42)..

As plantas foram citadas para 42 patologias (câncer, diabetes, reumatismo, infecção urinária, dentre outras). Quanto ao uso terapêutico, o carrasco foi citado para diferentes fins, tais como anti-inflamatório, cicatrizante, problemas gastrointestinais, renais, gripe, sinusite, colesterol e afrodisíaco. Todos os informantes declararam ter acesso ao atendimento médico pela rede pública e 99% recebem medicamentos pelo SUS. Todos declararam conhecer as plantas medicinais da região e que normalmente fazem uso dela (Figura 4,p 41).

Figura 4 - Mapa da região onde foi realizado o estudo etnobotânico.



Fonte - Autor.

Tabela 3 - Lista de plantas citadas como medicinais no estudo etnobotânico realizado nos municípios de Terra Nova, Parnamirim e Serrita/PE.

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Alecrim	01	07	61	0,69	F	Ch. , Ma.	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Cul / Col
Alfavaca	19	16	56	0,91	C/c	Ch., Ma.	1, 2, 3, 2-3	Col
Ameixa	13	89	04	1,06	C/c	Ma.	2-3	Col
Anador	01	01	00	0,02	C/c	Ch, Ma, O	2, 3, 2-3	Cul / Col
Angico	05	08	11	0,24	C/c	Ch, Ma, O	2, 3, 2-3	Col
Arapiraca	08	02	00	0,10	C/c	Ma	3, 4-5	Col
Aroeira	14	94	02	1,10	F, C/r	Ma	2	Col
Babosa	08	17	87	1,12	C/c	Ma, O	1, 2, 3, 4-5	Col
Barauna	03	02	06	0,11	C/c	Ch, Ma	2, 3, 2-3	Col
Barriguda	03	03	06	0,12	C/c	Ma	3, 4-5	Col
Bonome	05	02	07	0,14	Se, F	Ma	3	Col
Cabacinha	01	02	09	0,12	Pt, C/c	Ch, Ma	1	Col
Caju	00	10	00	0,10	C/r	Ma	3, 3-4	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Cajueiro	09	25	00	0,34	C/c, C/r	Ma	3, 3-4	Col
Canapú	00	02	00	0,02	C/c	Ch	3	Col
Cansanção	00	01	06	0,07	Pt	Ma	3, 3-4	Col
Carcará	01	00	00	0,01	Pt, C/r	Ma	3	Col
Carquejo	28	01	12	0,41	C/c	Ch, Ma, O	1, 2-3	Col
Carrasco	19	02	33	0,54	Fl, C/c	Ch, Ma	1, 3, 2-3	Col
Catingueira	03	09	84	0,96	C/r	Ch, Ma, O	2, 3, 2-3	Col
Catolé	02	00	02	0,04	F, C/r	Ch	2-3	Col
Chucalinho	00	01	11	0,12	C/c	Ch, Ma, O	2, 3, 2-3	Co
Cordão de Francisco	02	00	08	0,10	C/c	Ch	2-3, 3	Col
Coroa de Frade	01	00	00	0,01	C/r	Ma	3	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Coronha	09	00	02	0,11	C/r	Ch	2-3	Col
Embiratanha	04	01	09	0,14	C/c	Ch, Ma	4-5	Col
Espinho Cigano	00	01	09	0,10	C/c	Ch	1, 3	Col
Eucalipto	01	00	33	0,34	C/c	Ch, Ma, O	1, 2, 2-3	Cul / Col
Favela	30	29	22	0,81	Se, F, Fl, C/r	Ma, O	1, 2, 2-3	Col
Graviola e Quebra Pedra	01	00	03	0,04	F	Ch	1	Cul / Col
Hortelã	01	01	24	0,26	C/c	Ch, Ma	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Cul / Col
Jatobá	03	02	16	0,21	F,C/c, C/r	Ch, Ma	2, 2-3	Col
Jenipapo	04	02	00	0,06	Pt, C/r	Ma	1	Col
Jericó	01	02	13	0,16	F	Ch, Ma	2, 3, 4-5	Col
Juazeiro	03	05	14	0,22	C/c	Ch, Ma	1, 2, 2-3	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Jurema Preta	07	21	02	0,30	Se	Ch, Ma	1	Col
Linhaça	01	00	00	0,01	C/c	Ma	2	Com
Losna	09	00	02	0,11	Se, C/c	Ch	3	Com
Macela	00	05	29	0,34	Se, F	Ch, Ma	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Cu/Co/Com
Malva do reino	05	06	31	0,42	F	Ch, Ma, O	2	Cul
Malva Santa	01	04	05	0,10	C/c, C/r	Ch	3, 2-3	Cul
Embiratanha	04	01	09	0,14	C/c	Ch, Ma	4-5	Col
Mandacaru	04	01	25	0,30	Fr	Ch, Ma	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Col
Mangará	00	01	00	0,01	Se, C/c	Ma	3, 4-5	Col
Marizeira	00	01	06	0,07	F, C/c, C/r	Ma	1, 2, 4-5	Col
Marmeleiro	06	03	53	0,62	C/r, F	Ch, Ma	1, 3	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti- inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Melancia da Praia	01	01	00	0,02	F	Ch, Ma	3, 4-5	Col
Melão de São Caetano	06	04	02	0,12	F	Ma	2	Col
Mentruz	31	13	02	0,46	F	Ma	2	Cul / Col
Moleque Duro	01	00	02	0,03	F, C/c	Ch	3	Col
Mororó	02	00	03	0,05	F, Pt, Fl, C/r	Ch	3	Col
Mussambê	01	01	46	0,48	Pt, F, Fl, C/r	Ch, Ma, O	1, 2,3, 2-3	Col
Pau Dalho	02	00	03	0,05	Se, C/c	Ch	1	Col
Pau Ferro	02	04	09	0,15	Pt, C/r	Ch, Ma, O	1, 3	Col
Pega Pinto	06	01	12	0,19	F	Ch, Ma, O	2, 2-3, 4-5	Col
Pião	00	11	06	0,17	Ne	Ch, O	1	Col
Pião Bravo	00	01	00	0,01	Se	O	2, 3	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Pimenta de Macaco	01	00	00	0,01	C/c	Ma	2, 3	Col
Quebra Faca	33	27	72	1,32	Pt, F, C/c, C/r	Ch, Ma, O	1, 2,3, 2-3	Col
Quebra Pedra	02	01	54	0,57	F, C/c, C/r	Ch, Ma	1, 2, 3, 2-3,	Col
Quina Quina	10	06	47	0,63	F, C/c	Ch, Ma,O	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Col
Quipá	01	00	04	0,05	C/c	Ch	1, 3	Col
Quixabeira	85	10	00	0,95	C/c	Ma	3	Col
Quixabeira Branca	00	02	00	0,02	C/c, Fr	Ma	3	Col
Romã	01	24	00	0,25	C/r	Ma	3	Cul / Col
Salsa	00	01	00	0,01	C/r	Ma	3	Col
Salsa Branca	00	02	04	0,06	C/r, C/c	Ma, Ch	3	Col
Sucupira	01	00	00	0,01	C/c	O	3, 4-5	Col
Tamboril	02	00	04	0,06	C/r, F	Ma	2-3	Col

Nome popular	Usos etnomedicinais			Valor de Uso	Parte utilizada	Forma de uso	Posologia (vezes/dia)	Onde adquiriu?
	Anti-inflamatório	Cicatrizante	Outros usos ⁽¹⁾					
Tipi	03	00	00	0,03	Fr	Ma	3	Col
Umbu	01	00	00	0,01	C/c, C/r	Ma	3	Col
Umburana de Cambão	07	09	55	0,71	Se, C/c, C/r	Ch, Ma, O	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Col
Umburana de Cheiro	11	20	88	1,19	C/c, C/r	Ch, Ma, O	1, 2, 3, 2-3, 4-5	Col
Umbezeiro	05	04	17	0,26	C/r, R	Ma	1, 2, 3, 4-5	Col
Unha de Gato	01	01	00	0,02	C/r	Ma	3, 4-5	Col
Velame	00	04	04	0,08	F, C/r	Ma	4-5	Col
Xanana	01	00	04	0,05	F, C/r	Ch	2, 3	Col

Nota - ⁽¹⁾ Infecção, Gripe, Menstruação, Asma, Diabetes, Tuberculose, Calmante, Reumatismo, Hérnia, Vesícula, Nascimento Dente, Quebradura de Ossos, Vômito, Intoxicação, Labirintite, Rim, Fígado, Digestão, Problema Intestinal, Febre. **Pt** - planta toda, **F** – folha, **Fr** – Fruta, **C/c**- casca do caule, **C/r** – Casca da raiz, **Se** – Semente, **R** – Raiz, **Ma** – Macerado, **Ch** – Chá, **O** – Outros usos (banho de acento, lambedor, garrafadas, dentre outros), **Col** – Coleta, **Cul** – Cultivado, **Com** – Comprado.

5.2 CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA

A extração obtida a partir da casca *C. adamantinus* obteve um rendimento de 7,74%. A partir da prospecção fitoquímica do EECA, foi verificada qualitativamente a presença de diferentes classes de metabólitos secundários tais como saponinas, flavonoides, derivados cinâmicos, fenilpropanoides, triterpenos, esteroides, mono e sesquiterpenos, alcaloides, proantocianidinas condensadas (poliméricas) com ausência de monômeros e dímeros, leucoantocianidinas, cumarinas e ausência de quinonas (Tabela 4, p. 49).

Tabela 4 - Caracterização fitoquímica do extrato etanólico de *Croton adamantinus*

Classe de metabólitos secundários	Extrato etanólico de <i>C. adamantinus</i>
Saponinas	++
Flavonoides	+ ⁽¹⁾
Derivados cinâmicos	++
Fenilpropanoides	++
Triterpenos e esteroides	+++
Mono e sesquiterpenos	+++
Alcaloides	+
Proantocianidinas e leucoantocianidinas	+ ⁽²⁾
Cumarinas	+
Quinonas	-

Nota – ⁽¹⁾ Heterosídeos de 3'-OH e 4'-OH flavonoides; ⁽²⁾ Proantocinidinas condensadas (polimérica), ausência de monômeros e dímeros; (+++) forte; (++) médio; (+) fraco; (-) ausente. Fonte: Autor.

Diferentes classes de metabólitos secundários têm sido descritos na literatura por apresentarem atividade anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, antialérgicas. Dentre elas destacam-se os compostos fenólicos e terpenos (MOLINA, *et al.*, 2003; MENDES, *et al.*, 2010; DELGADO, *et al.*, 2013).

A capacidade antioxidante *in vitro* do EECA não foi relevante, pois apresentou $CE_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ concentração bastante superior quando comparada com controle positivo, o ácido gálico com $CE_{50} < 1,56 \mu\text{g/mL}$. A baixa atividade antioxidante pode ser atribuída ao baixo teor de compostos fenólicos que foi de $61,64 \pm 0,72 \text{ mg de EAG/g}$ para o EECA.

O gênero *Croton* apresenta importância etnofarmacológica e algumas atividades farmacológicas já foram comprovadas como anti-inflamatória, antinociceptiva e antioxidante para espécies desse gênero utilizando raiz, cascas e folhas (OKOKON; NWAFOR, 2009; SUÁREZ, 2003; SUÁREZ, 2006; REIS, 2013; ROCHA, *et al.*, 2008). No entanto, para a espécie *Croton adamantinus* foi verificado apenas a atividade antinociceptiva do óleo essencial das folhas (XIMENES, *et al.*, 2013). Na literatura não há estudo que comprove atividade anti-inflamatória tópica ou sistêmica do extrato das casca de *C. adamantinus*.

5.3 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA TÓPICA

A pele atua como uma barreira, desempenhando diferentes funções como na termorregulação, regulação imunológica, bem como na proteção e defesa do organismo contra a ação provocada por patógenos, agentes químicos e físicos. No entanto apesar da ação protetora, esse órgão pode ser susceptível a doenças inflamatórias cutâneas como dermatite, eczemas, dentre outras (RUBIN, 2006).

As diferentes patologias podem se expressar por meio de uma resposta inflamatória e/ou imunológica como mecanismo de defesa. Em meio a uma agressão cutânea, reações complexas são desencadeadas como defesa do organismo, levando a formação e liberação de diferentes mediadores químicos no local inflamado (CARLSON, *et al.*, 1985). A presença desses mediadores pode induzir, manter ou agravar o quadro patológico (SOSA, *et al.*, 2002).

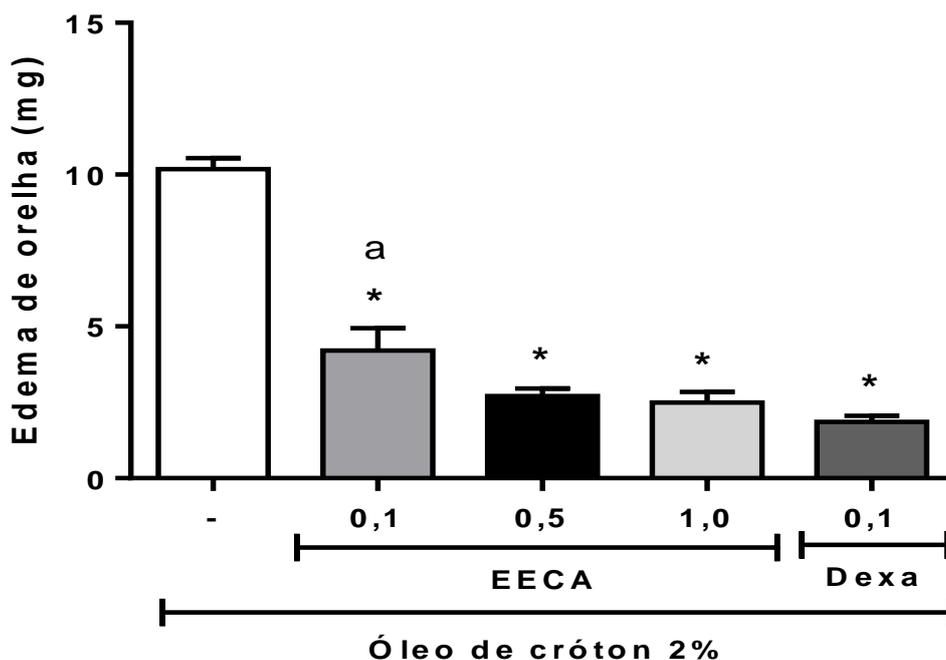
A utilização de drogas na forma tópica confere maiores vantagens no tratamento, uma vez que o fármaco entra em contato direto com o local inflamado potencializando assim o efeito da droga e conferindo maior eficácia no tratamento (VEGA, *et al.*, 2013). No entanto, uma vez que a pele possui permeabilidade seletiva, nem todas as substâncias administradas na forma tópica são capazes de atravessar a pele (YAMAGUCHI, *et al.*, 1997; SINGH; ROBERTS, 1994). Com base nisso, diferentes modelos de edema de orelha são úteis para avaliar atividade anti-inflamatória tópica de substâncias isoladas e extratos. Assim, foi possível conferir a atividade anti-inflamatória tópica do EECA por meio da formação de edema induzido por diferentes agentes flogísticos como óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina e fenol.

O primeiro modelo experimental realizado foi edema de orelha induzida por óleo de cróton. Esse experimento consiste na formação de um edema, que é por meio da resposta inflamatória causada pela irritação na superfície da orelha dos animais em virtude da aplicação do agente flogístico. O surgimento do edema é caracterizado pela infiltração de

leucócitos polimorfonucleares e pela liberação de mediadores pró-inflamatórios como aminas vasoativas, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas. Estas substâncias são responsáveis por vasodilatação e promover o aumento da permeabilidade vascular desencadeando o extravasamento do plasma na região afetada, levando a formação do edema e caracterizando uma inflamação aguda (SCHNEIDER; NEUMANN; SEIFERT, 2014; VITA; LAWRENCE, 2010; PARVEEN, *et al.*, 2007).

Ao realizar a indução do processo inflamatório por meio do óleo de cróton foi possível verificado que o grupo que recebeu apenas óleo de cróton e acetona apresentou maior formação do edema. A Figura 5 (p. 51) mostra uma redução significativa de 58%, 73% e 75% nas orelhas dos animais testadas com as respectivas doses do EECA (0,1, 0,5 e 1 mg/orelha) quando comparadas ao controle negativo, porém com exceção a dose de 0,1 mg/orelha, obtiveram resultados semelhante a dexametasona (82%) (controle positivo). No trabalho escrito por Rocha e colaboradores (2008), ao avaliarem o potencial anti-inflamatório do extrato metanólico das folhas *C. pullei*, foi verificado a ação anti-inflamatória tópica pelo mesmo modelo, porém em dose superior às utilizadas neste estudo.

Figura 5 – Efeito da administração tópica do extrato etanólico de *Croton adamantinus* sobre o edema de orelha induzido por óleo de cróton 2%. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$. -: Veículo; EECA 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha; Dexametasona (0,1 mg/orelha) - Controle positivo.



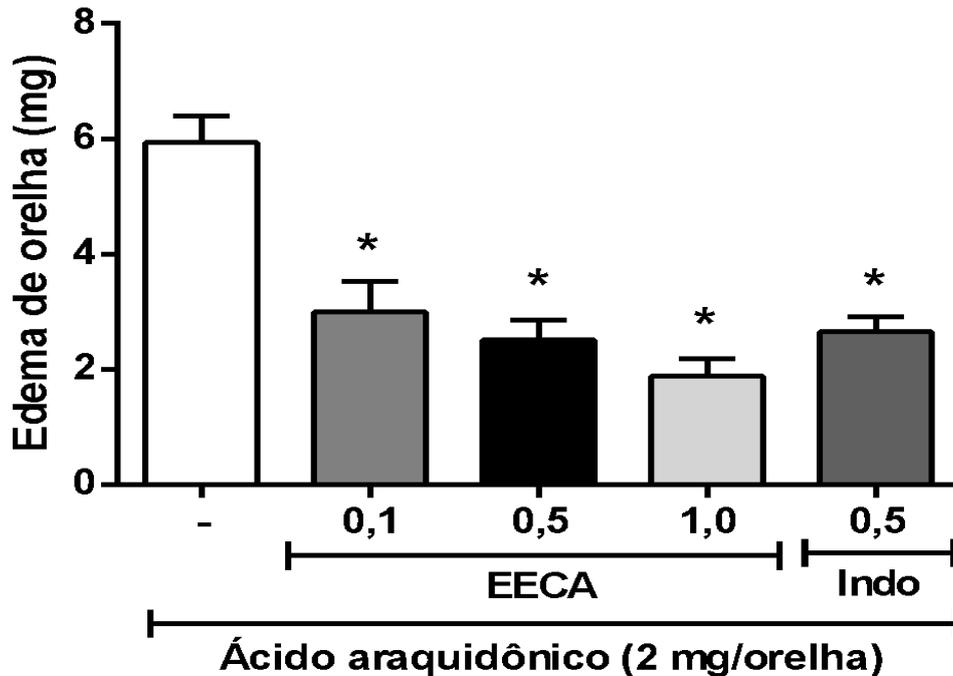
O modelo de óleo de cróton é um ensaio utilizado como triagem para verificar a atividade anti-inflamatória tópica, uma vez que, o mesmo é sensível a diferentes classes de agentes farmacológicos tais como AINES (indometacina), anti-inflamatório esteroides (dexametasona) dentre outros (TUBARO, 1985). A partir do resultado obtido no modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton foi possível traçar rotas responsáveis pela resposta inflamatória observada por ação de diferentes agentes flogísticos (ácido araquidônico, capsaicina e fenol).

Assim, de um modo geral, durante o processo inflamatório há liberação de mediadores responsáveis pela resposta inflamatória os quais levam ao surgimento do edema. Esse processo pode ser observado por meio de duas vias: I- decorrente do metabolismo do ácido araquidônico, responsável pela produção de prostaglandinas e leucotrienos com ação vasodilatadora na qual contribui com a resposta expressa. II- desencadeia uma resposta independente do metabolismo do ácido araquidônico através de outros mediadores como histamina, serotonina, citocinas, NO, substância P, dentre outros. (YOON; BAEK, 2005; ISSA; VOLATE WARGOVICHB, 2006). Em virtude disso, foi utilizado o modelo de edema de orelha induzido por AA para analisar o efeito inibitório do EECA pela via responsável pelo metabolismo do AA.

O quando administrado na forma tópica, o AA é metabolizado provocando uma resposta rápida e intensa por ação de diferentes mediadores. A presença do AA leva à formação de metabólitos como PGs e LTs produzido pela ação das enzimas COX e LOX (YOUNG, *et al.*, 1984; CARLSON *et al.*, 1985). Uma das principais características conferida a esse ensaio é a sensibilidade verificada em inibidores da COX e principalmente LOX. Além disso, o referido modelo busca verificar substâncias capazes de inibir a ação dos mediadores responsáveis pela formação do edema, isso pode ser observado através de fármacos como indometacina (CRUMMEY, *et al.*, 1987; OPAS; BONNEY; HUMES, 1985, HUMES, *et l.*, 1986).

Ao avaliar o potencial do EECA em reduzir o edema induzido pelo AA, observou-se uma redução significativa da formação do edema para todas as doses (0,1, 0,5 e 1 mg/orelha) em estudo de 50%, 58% e 68%, respectivamente, quando comparadas ao controle negativo. Além disso, verificou-se que as doses testadas agiram de forma semelhante ao grupo que recebeu o fármaco padrão e obteve uma redução na formação do edema de 55% (Figura 6, p. 53). Na literatura não foi evidenciado atividade anti-inflamatória tópica relacionada a nenhuma espécie pertencente a esse gênero com o referido modelo.

Figura 6- Efeito da administração tópica do extrato etanólico de *Croton adamantinus* no edema de orelha induzido por ácido araquidônico 2,0 mg/orelha . Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$: Veículo; EECA 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha; Indo (Indometacina (3 mg/orelha) - Controle positivo.



Durante a resposta inflamatória induzida por ação de agentes flogísticos, além das prostaglandinas e leucotrienos oriundos do metabolismo do AA, outras substâncias são liberadas quando ativadas a cascata de reações que levam à degranulação dos mastócitos com a liberação de histaminas e serotonina as quais desempenham ação no aumento da permeabilidade celular e conseqüentemente na formação do edema (YOUNG, *et al.*, 1984).

Com base nos resultados, foi possível conferir a atividade anti-inflamatória do EECA utilizando o modelo de edema de orelha induzido por capsaicina no intuito de ampliar a ação de mediadores que não são oriundos do metabolismo das enzimas COX e LOX.

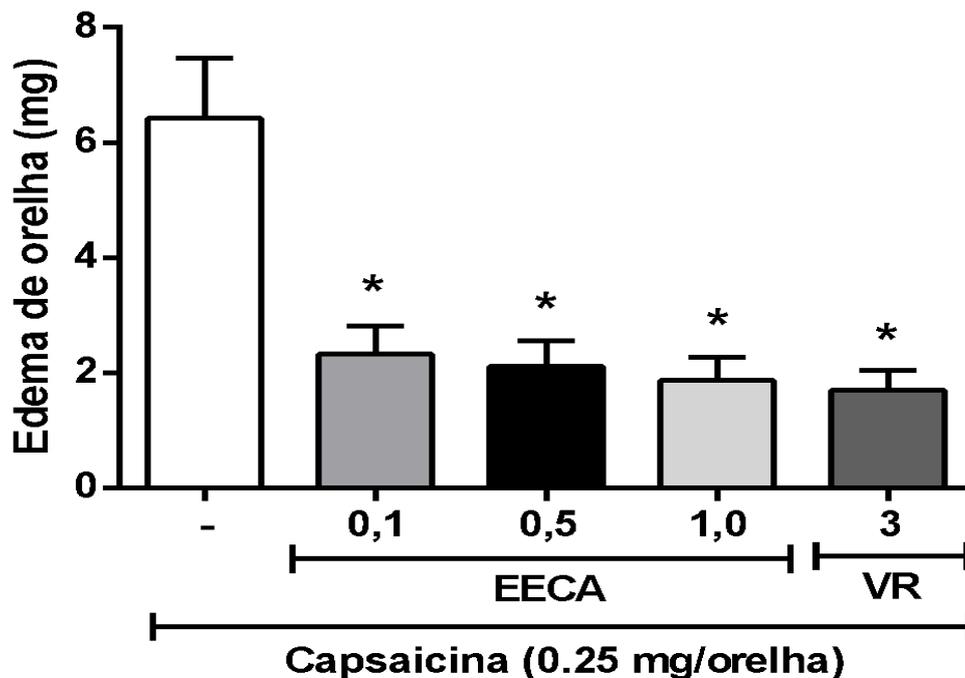
A capsaicina é um alcaloide obtido de espécies pertencente ao gênero *Capsicum* e trata-se de uma substância irritante que, quando em contato com a mucosa ou pele, provoca reação inflamatória neurogênica caracterizada pela formação do edema em virtude da vasodilatação, do aumento do fluxo sanguíneo e extravasamento do plasma. Essa substância também promove a sensibilização de nociceptores responsável surgimento da dor (ZEGARSKA; LELIŃSKA; TYRAKOWSK, 2006).

Durante a reação inflamatória há ativação de receptores TRPV-1, que promove a liberação de neuropeptídios, dentre eles, a substâncias P. Esta é responsável pela formação de

eritema e pápulas. Além disso, está intimamente relacionada ao aumento da permeabilidade celular por promover a degranulação de macrófagos liberando substâncias como histamina e serotonina (INOUE; NAGATA; KOSHIARA *et al.*, 1993; CATERINA, *et al.*, 1997; SARAIVA, *et al.*, 2013).

No modelo de edema de orelha induzido por capsaicina foi verificado que as diferentes doses do EECA (0,1, 0,5 e 1 mg/orelha) promoveram uma redução significativa quando comparadas com o controle negativo, (68%, 76% e 74%, respectivamente), e não diferiram quando comparadas com o grupo que recebeu o fármaco padrão que apresentou uma redução de 73% (vermelho de rutênio) (Figura 7, p.54). Com base nesses resultados, sugere-se que o EECA possa estar agindo inibindo os receptores TRPV-1 responsáveis pela desgranulação dos mastócitos, que libera histamina e serotonina, mediadores responsáveis pelo aumento da permeabilidade celular e formação do edema (INOUE; NAGATA; KOSHIARA, 1993).

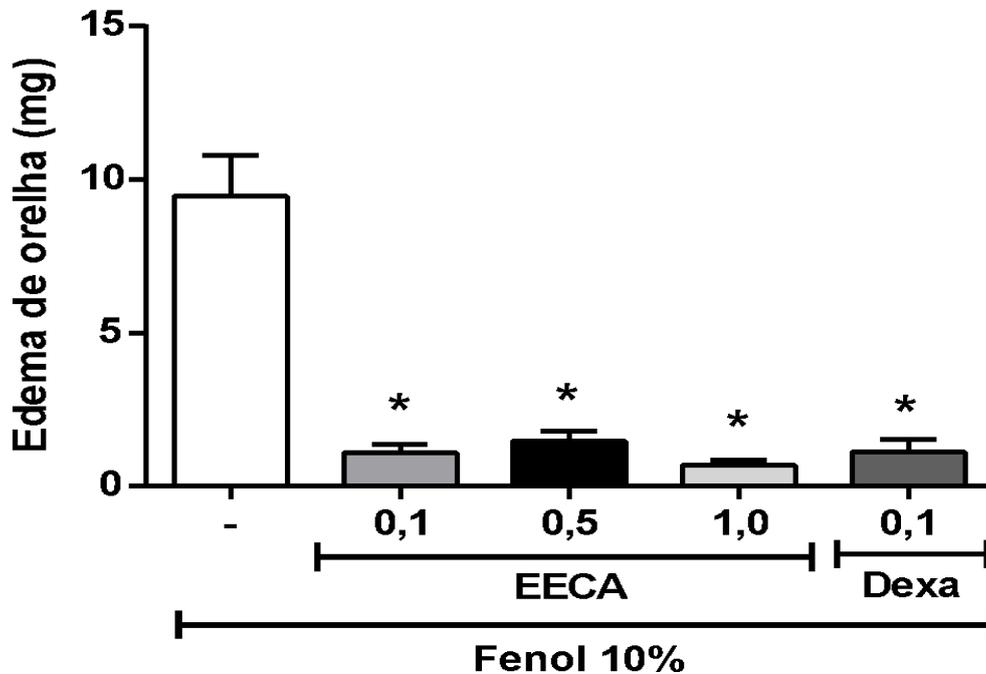
Figura 7 - Efeito da administração tópica do extrato etanólico de *Croton adamantinus* no edema de orelha induzido por capsaicina 0,25 mg/orelha. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$: Veículo; EECA 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha; vermelho de rutênio (3 mg/orelha) - Controle positivo.



Outra forma utilizada para verificar a atividade farmacológica do EECA foi através do modelo do edema de orelha induzido por fenol. Este agente químico pode desencadear diversas respostas quando em contato com a pele e podem provocando erupções na pele, necrose, queimaduras, inflamação dérmica (PACHECO, *et al.*, 2014).

O modelo consiste na indução da inflamação resultando em dano no tecido com característica similar a uma dermatite (LIM; PARK; KIM, 2004). Este agente flogístico quando em contato com a pele tem ação irritante, promove o rompimento das membranas dos queratinócitos presentes na derme liberando mediadores químicos como citocinas dentre elas $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$ e $IL-8$. Esse processo pode ocorrer independente dos mediadores oriundos do metabolismo do ácido araquidônico, No entanto, uma vez presente essas citocinas podem induzir a produção e liberação de metabólitos como PGs, LTs e EROs (WILMER, *et al.*, 1994; MURRAY, *et al.*, 2007; LIM; PARK; KIM, 2004). Ao verificar o efeito do fenol quando administrado na orelha dos animais foi possível verificar maior formação do edema no grupo de animais que receberam fenol e acetona como mostra a Figura 8 (p. 56), o EECA mostrou redução de 88%, 84% e 93% para as doses de 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha, respectivamente, quando comparadas com o grupo negativo e as mesmas não diferiram do grupo que recebeu o fármaco padrão 88%.

Figura 8 - Efeito da administração tópica do extrato etanólico de *Croton adamantinus* no edema de orelha induzido por fenol. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$: Veículo; EECA 0,1, 0,5 e 1,0 mg/orelha; Dexa (Dexametasona 0,1 mg/orelha) - Controle positivo.

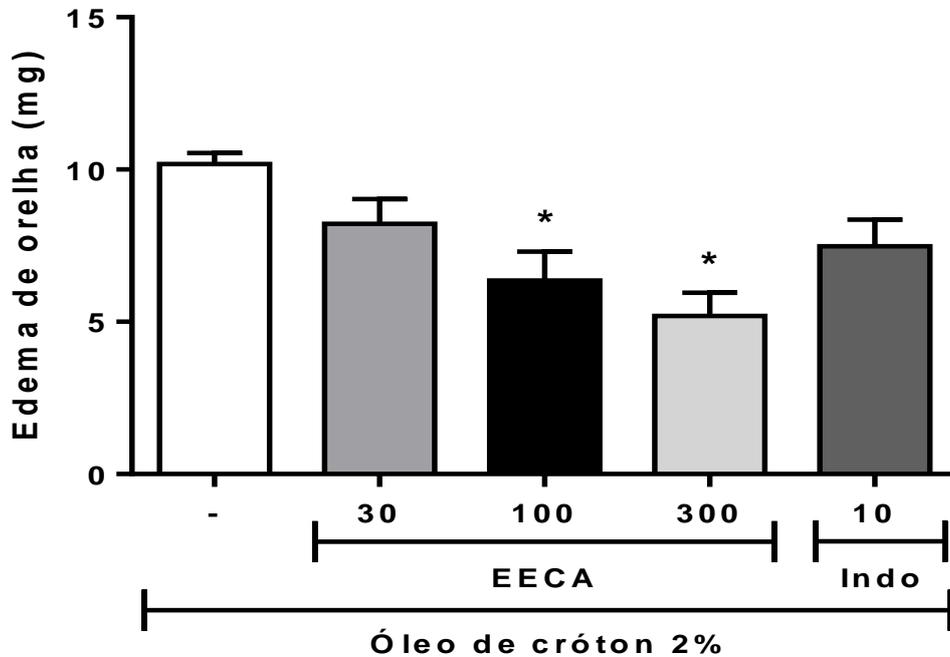


5.4 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

Assim, uma vez comprovado atividade anti-inflamatória tópica, foi verificada a atividade anti-inflamatória sistêmica com o intuito de analisar se o extrato não atuava como uma barreira quando em contato com a pele, uma vez que, o mesmo poderia complexar com o óleo de cróton e assim evitar a penetração do agente flogístico na pele.

Para ampliar o estudo farmacológico do EECA, foi verificada atividade anti-inflamatória por via oral no modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton. Nesse modelo não houve redução significativa na formação do edema nas doses de (30, 100 e 300 mg/kg) quando comparado com o controle positivo e negativo. Todavia, quando verificado a atividade pela via intraperitoneal nas respectivas doses, houve uma redução significativa nas doses de 100 e 300 mg/kg quando comparado com o controle negativo, e as mesmas não diferiram quando comparado com o grupo que recebeu o fármaco padrão (Figura 9, p. 57).

Figura 9 - Efeito sistêmico do extrato etanólico de *Croton adamantinus* no edema de orelha induzido por óleo de cróton 2%. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$: Veículo; EECA 30, 100 e 300 mg/Kg; Indo (Indometacina (0,1 mg/Kg)- Controle positivo.



Uma vez que foi observada a atividade anti-inflamatória por via intraperitoneal, os modelos de edema de pata induzido por zymosan, bolsa de ar induzido por carragenina e permeabilidade vascular induzida por ácido acético foram utilizados para tentar elucidar o mecanismo de ação do extrato.

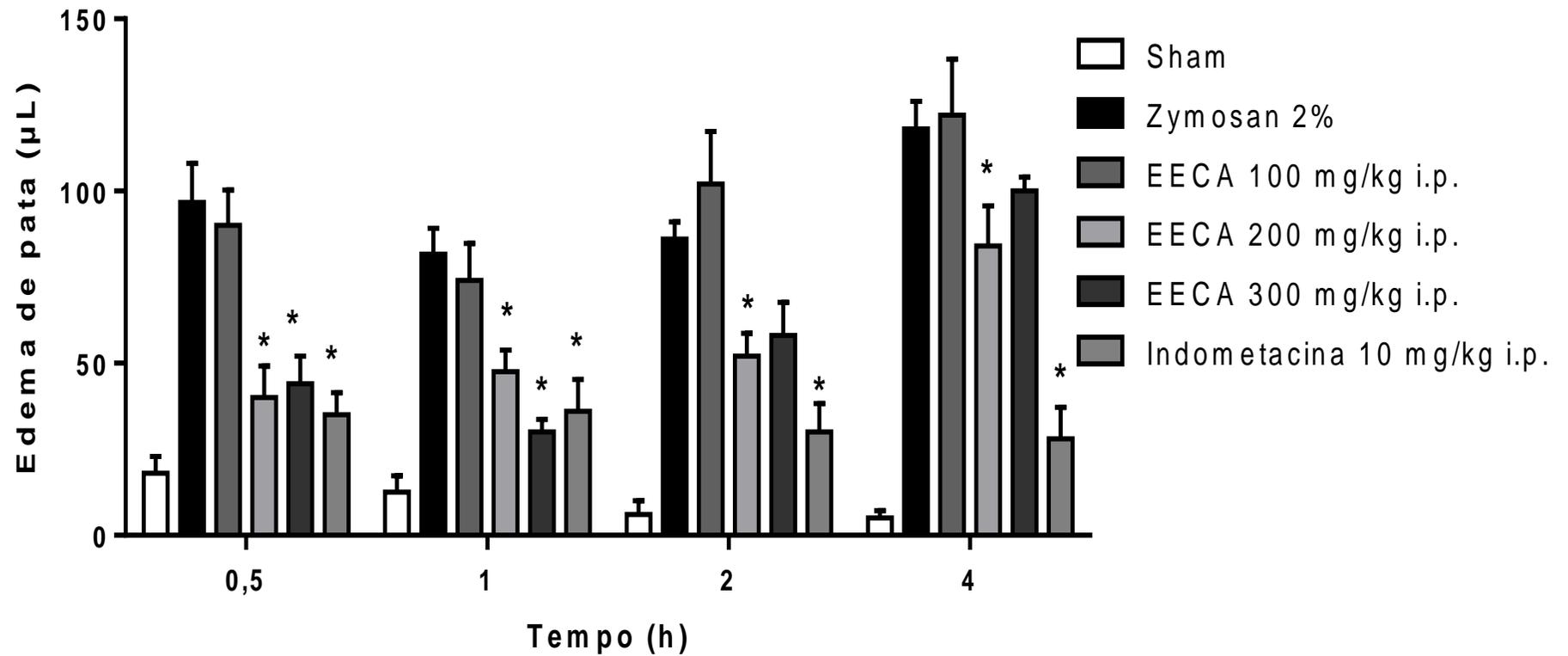
A inflamação aguda é condicionada por meio da formação e liberação de mediadores químicos e é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular que tem como consequência o extravasamento do plasma sanguíneo e proteínas, bem como recrutamento de células como leucócitos polimorfonucleares (IALENTI, *et al.*, 1992).

O modelo de edema induzido por zymosan consiste na indução de uma resposta inflamatória que se subdivide em duas fases: I- O processo inflamatório é mediado pela atuação do sistema complemento C3a e C5a (FERNANDEZ, *et al.*, 1978). Essas substâncias são quimiotáticas e recrutam células como mastócitos e basófilos, responsáveis pela liberação de histamina e serotonina; II- diferentes substâncias participam da ativação da cascata de reações sendo responsáveis pela síntese e liberação de metabólitos oriundos do AA, PAF, EROs e citocinas, dentre elas a TNF- α . O sinergismo entre os mediadores químicos são

responsáveis pela resposta inflamatória observada na formação do edema (TARAYRE, *et al.*, 1989; FERNANDEZ, *et al.*, 1978).

No modelo de edema de pata induzido com zymosan, foi verificado que as três doses EECA mostraram uma redução significativa quando comparadas com o controle negativo grupo que apresentou maior formação de edema. Na primeira hora, fase é caracterizada principalmente pela produção de histamina e bradicinina, nessa fase, as doses de 200 e 300mg/kg apresentaram redução significativa na formação do edema de pata quando comparado com o controle negativo (DI ROSA; WILLOUGHBY, 1971). No entanto, após uma hora, somente a dose de 200 mg/kg apresentou redução significativa na formação do edema, essa etapa é diferenciada pela maior produção principalmente de mediadores químicos como PGs (DI ROSA; WILLOUGHBY, 1971). (Figura 10, p. 58).

Figura 10 - Efeito sistêmico do extrato etanólico de *Croton adamantinus* no edema de pata induzido por zymosan. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$. Sham- grupo que recebeu PBS; EECA 100, 200 e 300 mg/Kg; Indo (indometacina – 10 mg/Kg) - Controle positivo



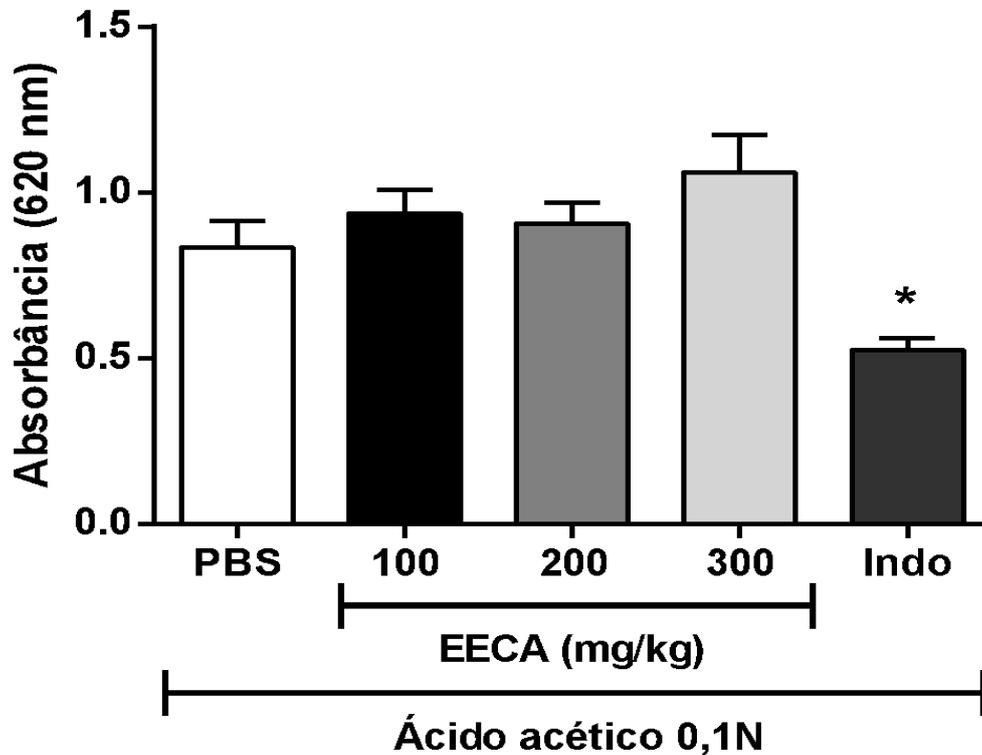
Assim, uma das principais características observadas no modelo de edema de pata induzido por zymosan, consiste na ativação do sistema do complemento, através de C3a e C5a, que contribui na resposta inflamatória, no aumento da permeabilidade vascular e formação do edema. Vários parâmetros podem ser responsáveis pelo surgimento do edema, dentre eles, a quimiotaxia com a migração de células polimorfonucleares, atuação das enzimas lisossomais, o estímulo que leva a agregação plaquetária, bem como a síntese de metabólitos derivados do AA realizado através de macrófagos (ENGLBERGER, *et al.*, 1988; FERNANDEZ, *et al.*, 1978; BECKER, *et al.*, 1974). Além disso, o modelo de edema de pata induzido por zymosan é um ensaio que apresenta sensibilidade para diferentes classes de AINEs tais como ácido acetilsalicílico, derivados do ácido acético (indometacina, cimetidina), derivados do ácido propiônico (flurbiprofeno) dentre outras (TARAYERE, *et al.*, 1989).

Como complemento para elucidação do mecanismo de ação, foi verificado a ação do EECA sobre dois parâmetros. O primeiro ensaio utiliza o modelo permeabilidade induzido por ácido acético e o segundo consiste na verificação da migração celular em experimento de bolsa de ar induzido por carragenina.

O ácido acético é responsável pela síntese e liberação de substâncias que atuam na resposta inflamatória como histaminas, serotoninas e prostaglandinas dentre outros. Esses mediadores químicos são responsáveis pela dilatação de vênulas e arteríolas e do aumento na permeabilidade vascular. A utilização do modelo de permeabilidade vascular induzida por ácido acético tem objetivo de verificar a ação do EECA na liberação de aminas vasoativas, bem como a ação de drogas que inibem o aumento da permeabilidade vascular induzido através da ação de um agente flogístico. (VOGEL, H.; VOGEL, W., 1997).

A Figura 11 (p. 61) mostra que, no referido modelo, não houve redução significativa na permeabilidade vascular para as doses de 100, 200 e 300mg/kg do EECA quando comparadas com o controle negativo, e estas mesmas doses diferiram quando comparado com o fármaco padrão. A indometacina é eficaz em reduzir liberação de aminas vasoativas responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular bem como metabólitos derivados do AA (VOGEL, H.; VOGEL, W., 1997).

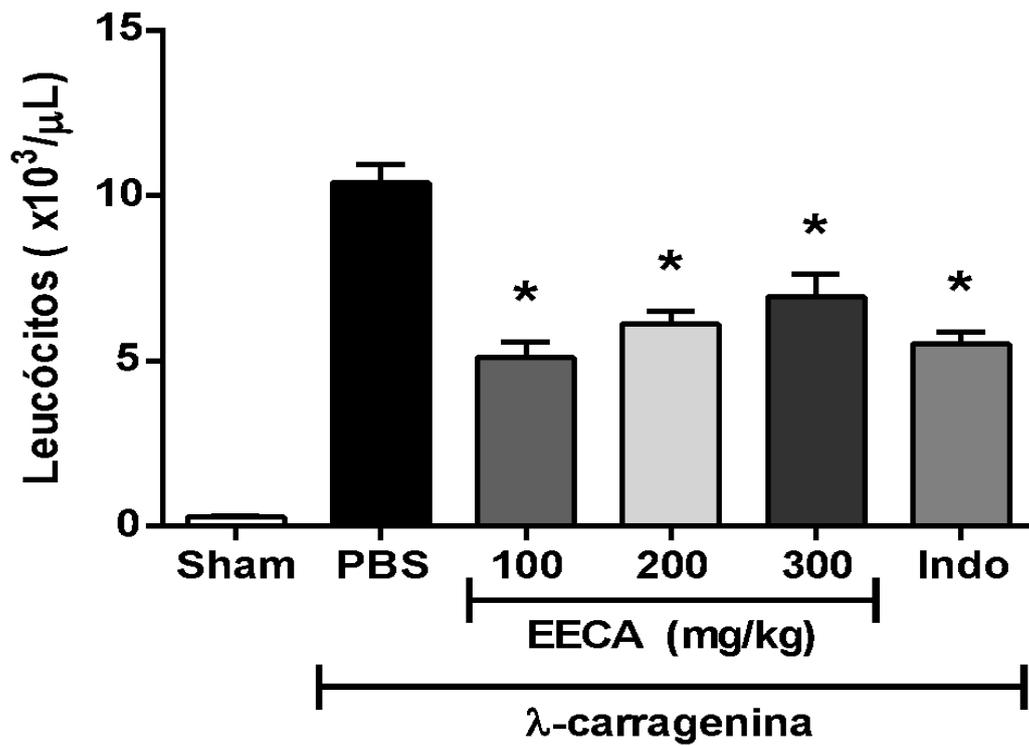
Figura 11- Efeito sistêmico do extrato etanólico de *Croton adamantinus* na permeabilidade vascular induzida por ácido acético 0,1 N. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$. PBS- controle negativo, EECA 100, 200 e 200 mg/Kg; Indo (Indometacina - 10 mg/kg) - Controle positivo.



O modelo de bolsão de ar induzido por carragenina é utilizado em resposta inflamatória aguda para verificar a migração celular. A carragenina é uma substância irritante que, quando presente no bolsão de ar subcutâneo, induz a produção e liberação de diferentes mediadores químicos, estes são responsáveis pelo recrutamento de células fagocitárias como neutrófilos (JIN KOO, *et al.*, 2006). Além disso, este modelo é utilizado por apresentar resposta semelhante em pacientes que apresentam inflamação nas articulações como verificado em artrite reumatoide, uma vez que o bolsão de ar formado no dorso do animal mimetiza a membrana sinovial inflamada que pode ser verificada em pacientes com essa patologia (SEDGWICK; LEES, 1986).

Quando verificado a ação do EECA sobre a migração celular no teste do bolsão de ar, todas as doses utilizadas induziram redução significativa na migração leucocitária do exsudado quando comparadas com o grupo de não recebeu tratamento. No entanto, essas mesmas doses não foram diferentes significativamente quando comparado com o controle positivo (Figura 12, p 62).

Figura 12 - Efeito sistêmico do extrato etanólico de *Croton adamantinus* na migração celular no modelo de bolsão de ar induzido por carragenina 1%. Os resultados foram expressos em média \pm SEM e analisados por ANOVA com pós-teste Bonferroni com significância de $*p < 0,05$. Sham - grupo que não recebeu agente flogístico e tratamento; PBS - controle negativo; EECA 100, 200 e 300 mg/Kg; Indo (indometacina - 10mg/kg) - controle positivo.



6. CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico do EECA permitiu verificar a presença de diferentes classes de metabólitos secundários, principalmente terpenos e esteroides. O EECA não apresentou potencial antioxidante *in vitro* relevante, com valores da $CE_{50} < 1,56 \mu\text{g/mL}$. A baixa atividade antioxidante pode ser atribuída ao baixo teor de compostos fenólicos presente no EECA. Diferentes doses do EECA apresentaram atividade anti-inflamatória tópica. No modelo de edema de orelha induzidos por óleo de cróton houve redução da formação do edema, assim, possivelmente o EECA possa estar agindo inibindo a ação das enzimas COX e LOX. Já no modelo de ácido araquidônico foi possível observar que o EECA provavelmente agiu inibido a ação das enzimas COX por promover a redução da formação do edema de orelha. No modelo de capsaicina, o EECA por inibir a formação do edema possivelmente pode atuar bloqueando a ativação dos receptores TRPV-1, receptores estes, responsáveis pela ativação de neuropeptídeos, substâncias estas que são responsáveis pela formação do edema. Ao verificar o modelo de edema de orelha induzido por fenol foi possível analisar que o EECA provavelmente atua inibindo o rompimento das membranas dos queratinócitos ou a ação das citocinas liberadas, o que pode ser observado pela inibição da formação do edema. Quando verificada a atividade anti-inflamatória na forma sistêmica por via oral, o EECA não alterou a formação do edema sofrendo metabolismo de primeira passagem. No entanto, quando verificado pela via intraperitoneal, o EECA inibiu a formação do edema de pata induzido por zymosan. Esta redução do edema foi verificada na fase inicial do processo inflamatório com as doses de 200 e 300 mg/kg, e na fase tardia a redução do edema foi verificada apenas na dose de 200 mg/kg. Não houve redução da permeabilidade vascular induzido por ácido acético pelo EECA. O EECA inibiu a migração celular induzida por carragenina no modelo de bolsão de ar em todas as doses em estudo. A atividade anti-inflamatória verificada no presente estudo corrobora com o levantamento etnobotânico realizado, onde o carrasco apresentou 19% das citações com indicações para atividade anti-inflamatória. Mais estudos são necessários com EECA para elucidação dos possíveis mecanismos de ação na atividade anti-inflamatória verificada.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas; **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, p.678-689. 2006
- ALBUQUERQUE, U. P. ; MEDEIROS, P. M.; RAMOS, M. A.; JUNIOR, W. S. F.; ALMEIDA, A. L. S. ; NASCIMENTO, A. L. B.; AVILEZ, W. M. T.; MELO, J. G. Are and ethnopharmacological surveys useful for the discovery development of drugs from medicinal plants?. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 24, p.110–115. 2014.
- ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino. **Introdução à etnobotânica**. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2005. 6 p.
- ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino; LUCENA, Reinaldo Farias Paiva. **Métodos e Técnicas na Pesquisa Etnobiológica e Etnoecológica**. 1ed. Recife: Nupeea, 2010.
- ANDRADE-LIMA, D. The Caatingas dominium. **Revista Brasileira de Botânica** 4: 149-163. 1981.
- ALTINIER, G. ; TUBARO, A. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.81, p.211/215. 2002.
- AGRA , M. F.; FRANÇA, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 114-140. 2007.
- AVALOS, I.; CHUNG, C. P; OESER, A.; MILNE, G. L.; MORROW, J. D.; Gebretsadik, T.; Shintani, A.; Yu, C.; Stein, C. M. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. **Sage Journals Lupus**, v.16, p.195–200. 2007.
- BATLOUNI, M. Anti-Inflamatorios Nao Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cerebro-Vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563. 2010.
- BECKER, E. L.; SHOWELL, H. J.; HENSON, P. M.; HSU, L. S. The ability of chemotactic factors to induce lysosomal enzyme release. **Journal of Immunology**, v. 112, p. 2047-2054. 1974.
- BERRY, P. E.; HIPPI, A. L.; WARDACK, K. J.; VANEE, B. ; RIINA, R. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotoneae (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and trnL-trnF sequence data. **American Journal of Botany**, v.92, p. 1520-1534. 2005.
- BERRY, P. E.; HIPPI, A. L.; WARDACK, K. J.; VANEE, B.; RIINA, R. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotoneae (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and trnL-trnF sequence data. **American Journal of Botany**, v. 92, p. 1520-1534. 2005.
- CUNHA, S. A.; NOGUEIRA, R. V. B.; DUARTE, A. P.; VASCONCELOS, B. C. E.; ALMEIDA, R. A. C. Análise dos índices de Helkimo e craniomandibular para diagnóstico de distúrbios temporomandibulares em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira Otorrinolaringol** .

v.73, p.19-26. 2007.

BRASSEUR & ANGENOT. Un reactif de choix pour la revelation des flavonoïdes: le melange diphenylborate d' aminoethanol -PEG 400. **Journal Chromatography**, v. 351, p.351-355. 1986.

CALIXTO, J.B.; CAMPOS, M. M.; OTUKI, M. F. SANTOS, A. R. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. **Planta medica**, v.70, p. 93-103. 2004.

CARLSON, R.P.; O'NEILL-DAVIS, L.; CHANG, J.; LEWIS, A. Modulation of mouse ear oedema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents. **Agents and Actions**, v.17 (2), p. 197-206. 1985.

CHANG, Y. C; WANG, J. D.; HAHN, R. A.; GORDON, M. K.; JOSEPH, L. B.; HECK, D. E.; HEINDEL, N. D.; YOUNG, S. C.; SINKO, P. J.; CASILLAS, R. P.; LASKIN, J. D.; LASKIN, D. L.; GERECKE, D. R. Therapeutic potential of a non-steroidal bifunctional anti-inflammatory and anti-cholinergic agent against skin injury induced by sulfur mustard. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.280, p. 236–244. 2014.

CHARLIER, C. ;MICHAUX, C.;Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.38 , p. 645-659. 2003.

CHU, C. C.; HSING, C. H.; SHIEH, J. P.; CHIH-CHIANG CHIEN, C. C. ; MING HO, C.; WANG, J. J. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. **European Journal of Pharmacology**,v.722, p.48–54. 2014.

CLAUDIANO, G. S.; PETRILLO, T. R.; MANRIQUE, W. G.; CASTRO, M. P.; LOUREIRO, B. A.; MARCUSSO, P. F.; BELO, M. A. A.; MORAES, J. R. E.; MORAES, F. R. Acute aerocystitis in *Piaractus mesopotamicus*: Participation of eicosanoids and pro-inflammatory cytokines. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 34 , p.1057 - 1062, 2013.

COLEMAN, J. W. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 129, p. 4-10. 2002.

CORDEIRO, I; PAUL E. B.; CARUZO, M. B. R.; BENJAMIN, W. V. *Croton laceratoglandulosus*(Euphorbiaceaes.s.), a new glandular-stipulate species from Brazil and Bolivia, and its systematic position based on molecular analysis. The Linnean Society of London. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 158, p. 493–498. 2008.

COSTA, G. ; FRANCISCO V. ; LOPES, M.C. ; CRUZ, M.T. ; BATISTA, M.T. Intracellular Signaling Pathways Modulated by Phenolic Compounds: Application for New Anti-inflammatory Drugs Discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v.19, p. 2876-2900. 2012.

CRUMMEY, A.; HARPER, G.P.; BOYLE, E.A.; MANGAN, F.R. Inhibition of arachidonic acid-induced ear oedema as a model for assessing topical anti-inflammatory compounds. **Agents and Actions**, v. 20, p. 69-76. 1987.

DELGADO, N. G.; VÁZQUEZ, A. I. F.; SÁNCHEZ, H. C.; DEL VALLE, R. M. S.; GÓMEZ, Y. S. ;ALFONSO, A. M. S. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of methanolic extract from red seaweed *Dichotomaria obtusata*. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49. 2013.

DI ROSA, M.; WILLOUGHBY, D. A. Screens for antiinflammatory drugs. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 23, p. 297–298. 1971.

ENGLBERGER, W. ; HADDING, U. ; ETSCHENBERG, E.; GRAF, E.; LEYCK, S. ; WINKELMANN, J.; PARNHAM, M. J. Rosmarinic acid: a new inhibitor of complement c3-convertase with anti-inflammatory activity. **International Journal Immunopharmacology**, v. 10, n. 6, p. 729-737, v.10, p. 729-737. 1988.

ETKIN, L. N. Perspectives in ethnopharmacology: forging a closer link between bioscience and traditional empirical knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 177–182. 2001.

FARO, M. L.; FOX, B.; WHATMORE, J. L.; WINYARD, P. G.; WHITEMAN, M. Hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in inflammation. **Nitric Oxide**, v. 41, p. 38–47. 2014.

FERNANDEZ, P.M., HENSEN, A., OTANI, A., HUGLI, T.E. Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxins: evaluation of C3a and C5a leukotaxis in vitro and under stimulated in vivo condition. **Journal Immunology**, v.120, p. 109–115. 1978.

FILIPPIN. L. I.; VERCELINO, R.; MARRONI, N. P.; XAVIER, R. P. Influência de Processos Redox na Resposta Inflamatória da Artrite Reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n.1, p.17-24. 2008.

GABOR, M. ; RAZGA, Z. “Development and inhibition of mouse ear oedema induced with capsaicin.” **Agents and Actions**, v. 36, n. 1-2, p. 83–86. 1992.

GABOR, M. **Mouse Ear Inflammation Models and their Pharmacological Applications**. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2000.

GILROY, D. W.; TOMLINSON, A. ;WILLOUGHBY, D. A. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in acute inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v.355, p. 211–217. 1998.

GOODMAN, Louis ; GILMAN, Alfred. **As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2012. 938-100 p.

GOVAERTS, R.; FRODIN, D. G. & RADCLIFFE-SMITH, A. Croton.In. World Checklist and Bibliography of Euphorbiaceae (and Pandaceae). **Royal Botanic Gardens Kew**, London. v.2, p. 417-536. 2000.

GREENE, E. R.; HUANG, S.; SERHAN, C. N.; PANIGRAHY, D. Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. **Prostaglandins & other Lipid Mediators**, v.96, p. 27– 36. 2011.

GREMEAUX, V. ; DURAND, S. ; BENAI'M, C. ; HE'RISSON, C. ; MONLEAUD, J.; HANSEL, S. ; COUDEYRE, E. Evaluation of various ways to deliver information concerning non-steroidal anti-inflammatory drugs to osteoarthritis patients; **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine** . v.56, p.14–29, 2013.

HARBORNE, J. B. Phytochemical Methods. 3^a Ed. Londres: Chapman & Hall, 1998.

HEINRICH, M. Ethnopharmacology: quo vadis? Challenges for the future. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 2 , p. 99-102. 2014.

HEINRICH, M.; EDWARDS, S. ; MOERMAN, D. E.; LEONTI, M. Estudos de campo etnofarmacológicos: uma avaliação crítica de sua base conceitual e métodos . **Journal. Ethnopharmacology**, v.124, p. 1-17. 2009.

HUMES, J.L.; OPAS, E.E.; GALAVAGE, M.; SODERMAN, D.; BONNEY, R.J. Regulation of macrophage eicosanoid production by hydroperoxy and hydroxi-eicosatetraenoic acids. **Biochemical Journal**, v.233, p. 199-206.1986.

INOUE, H.; NAGATA, N. ; KOSHIHARA, Y. Profile of capsaicin-induced mouse ear oedema as neurogenic inflammatory model: comparison with arachidonic acid-induced ear edema. **Br. J. Pharmacol.** v.110, p. 1614-1620. 1993

ISSAA, A. Y.; VOLATEA , R. S.; WARGOVICH, M. J. The role of phytochemicals in inhibition of cancer and inflammation: New directions and perspectives. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19 , p.405–419. 2006.

JAIN, S.; SHARMA , P.; GHULE, S.; JAIN, A.; JAIN, N. *In vivo* anti-inflammatory activity of *Tabernaemontana divaricata* leaf extract on male albino mice. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 11, p. 0472–0476. 2013.

JIANG, H. ; ZENG, B.; CHEN, G. L.; BOT, D.; EASTMOND, S.; ELSENUSSI, S. E.; ATKIN, S. L.; BOA, A. N.; XU, S. Z. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and new fenamate analogues on TRPC4 and TRPC5 channels. **Biochemical Pharmacology** . v.83, p.923–931, 2012.

JIN KOO. H, HWA LIM, K., JOO JUNG, H, HEE PARK, E. Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 103 ,p.496–500.2006.

KAPIL, K.; MOZA, N. Anticomplementary activity of boswellic acids -- an inhibitor of c3-convertase of the classical complement pathway. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 14, p. 1139-1143. 1992.

KIM, J. Y.; KIM, D. H.; JEONGA, H. G. Inhibitory effect of the coffee diterpene kahweol on carrageenan-induced inflammation in rats. **Bio Factors**, v. 26, p. 17–28. 2006.

KUMAR, VINAY; ABBAS, ABUL C.; FAUSTO, NELSON; ASTER, JON C. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**. 8ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2010. 1174 p.

LAVOR, A. K. L.S. ;MATIAS, E. F.F. ; ALVES, E. F.; SANTOS, B.S. , FIGUEREDO, F.

G.; LIMA, L. F. ; LEITE, N. F. ; SOBRAL-SOUZA, C. E. , ANDRADE, J. C.; ALENCAR, L. B.B.;BRITO, D. I. V. ; ALBUQUERQUE, HENRIQUE, R. S.; COUTINHO, D.M. Association between drugs and herbal products: In vitro enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of *Croton campestris* A. (Euphorbiaceae). **European Journal of Integrative Medicine**. v.6, p. 301–306.2014.

LEAL, I. R. ; SILVA, J. M. C.; TABARELLI M.; LACHER JR, T. E. Mudando o curso da conservação da biodiversidade na Caatinga do Nordeste do Brasil. **Megadiversidade**. v.1 p – 140, 2005.

LEAL, I. R.; TABARELLI, M.; SILVA, J. M. C. Ecologia e conservação da caatinga, Editora Universitária 2ed. p-3-23, 2005

LEBLANC, PIERRE-PAUL; AIACHE, JEAN-MARC; BESNER, JEAN-GUY; BURI, PIERRE; LESNE, MICHEL. **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. 1ed. Lisboa: Ciência e Técnica. 1997. 124 p.

LIM, H.; PARK, H.; KIM, H.P. Inhibition of contact dermatitis in animal models and suppression of proinflammatory gene expression by topically applied flavonoid, wogonin. **Archives of Pharmacol Research**. v. 27, p. 442-448, 2004.

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

MENDES, S.S.; BOMFIMA, R.R. ; JESUS, H.C.R. ; ALVES, B, P.B.; BLANKC, B, A.F. ; ESTEVAMA, C.S. ; ANTONIOLLI A, A.R.; THOMAZZI, S.M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v.129, p.391–397. 2010.

MENEZES, R. S. C. ; SAMPAIO, E. V. S. B.; GIONGO, V.; PÉREZ-MARIN, A. M. ; Biogeochemical cycling in terrestrial ecosystems of the Caatinga Biome; **Brazilian Journal of Biology**. vol. 72, no. 3, p. 643-653. 2012.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Antiinflatórios nao-esteroidais e sua farmacologia local. **Acta fisiátrica**, v.16, n.4, p.186-190. 2009.

MURRAY, A. R.; KISIN, E.; CASTRANOVA, V.; KOMMINENI, C.; GUNTHER, M. R.; SHVEDOVA, A. A. Phenol-induced in vivo oxidative stress in skin: evidence for enhanced free radical generation, thiol oxidation, and antioxidant depletion. **Chemical Research Toxicology**, v. 20. P. 77- 1769. 2007.

NARDI, G. M.; SIQUEIRA JUNIOR, J. M.; DELLE MONACHE, F. ; PIZZOLATTI, M. G.; CKLESS, K. ; RIBEIRO-DO-VALLE, R. M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of products from *Croton celtidifolius* Bailon on carrageenan-induced pleurisy in rats. **Phytomedicine**, v.14, p. 115–122. 2007.

NICOLAOU, A.; Eicosanoids in skin inflammation; **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.88, p.131–138. 2013.

NICOTERA, P.; BRUNE, B.; BAGETTA, G. Nitric oxide: inducer or suppressor of

apoptosis?. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.18, p.189-190. 1997.

OKOKON,J; ANWAFOR,P. antiulcer and anticonvulsant activity of croton zambesicus; **Journal of Pharmaceutical Sciences.**, Vol.22, No.4, pp.384-390.2009.

OPAS, E.E.; BONNEY, R.J. HUMES, J.L. Prostaglandin and Leukotriene Synthesis in Mouse Ears Inflamed by Arachidonic Acid; **Journal of Investigative Dermatology**, v.84, p.253–256. 1985.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Alma-Ata 1978 – Cuidados primários de saúde. Relatório da conferência internacional sobre cuidados primários de saúde. Brasília: Organização Mundial da Saúde - de/Fundo das Nações Unidas para a Infância; 1979.

PARVEEN, Z.; DENG, Y.; SAEED, M. K.; DAI, R.; AHAMAD, W.; YU, Y. H. Antiinflammatory and analgesic activities of *Thesium chinense* Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside. **Yakugaku Zasshi**, v.127, p.1275-1279. 2007.

PATEL, RR.; FILER, A.; BARONE, F.; BUCKLEY, C. D. Stroma: Fertile soil for inflammation. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**. v. 28, p. 565-576. 2014.

PERES, M.T.L.P. ; MONACHE, F. D.; CRUZ, A. B.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae); **Journal of Ethnopharmacology**, v. 56, p.223–226. 1997.

PINHO, R. S. **Composição centesimal, tocois e fitosteroides de semente de cinco espécies ocorrente em Pernambuco**. 2010.Tese (doutorado em Botânica) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2010.

POSTAL, M.; APPENZELLER, S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, p. 30–35. 2015.

RAI, L.K. ; PRASAD, P. ; SHARMA, E.Conservation threats to some important medicinal plants of the Sikkim Himalaya ;**Biological Conservation**. v.93,p.27–33.2003.

RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale Farmacologia. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 318-333 p.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603–613. 2001.

RAUH, L.K.; HORINOUCI, C.D.S.; LODDI, A.M.V.; PIETROVSKI, E.F.; NERIS, R.; SOUZA-FONSECA-GUIMARÃES, F.; BUCHI, D.F.; BIAVATTI, M.W.; OTUKI, M.F.; CABRINI, D.A. Effectiveness of *Vernonia scorpioides* ethanolic extract against skin inflammatory processes. **Journal of Ethnopharmacology.**, v. 138, p. 390-397, 2011.

REES, M. D.; MAIOCCHI, D.; KETTLE, A. J.; THOMAS, S. T.; Mechanism and regulation of peroxidase-catalyzed nitric oxide consumption in physiological fluids: Critical protective actions of ascorbate and thiocyanate. **Free Radical Biology and Medicine**, v.72, p. 91–103. 2014.

ROBERTS, E. A. H.; CARTWRIGHT, R. A.; OLDSCHOOL, M. Phenolic substances of manufactured tea. I. Fractionation and paper chromatography of water-soluble substances. **Journal Science of Food and Agriculture**, v.8, p. 72-80. 1957.

ROCHA, F. F. ; NEVES, E. M. N. ; COSTA, E. A. ; MATOS, L. G. ; MÜLLER, A. H. 4 G. GUILHON, M. S. P.; CORTES, W. S. ; VANDERLINDE, F. A. Evaluation of antinociceptive and antiinflammatory effects of *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.18, p. 344-349. 2008.

RODRIGUEZ-VITA, J.; LAWRENCE, T. The resolution of inflammation and cancer. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 21, p. 61–65. 2010.

ROSENBLAT, J. D.; CHA, D. S.; MANSUR, R. B.; MCINTYRE, R. S. Inflamedmoods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.53, p. 23–34. 2014.

ROSSATO, SC; LEITÃO FILHO, H; BEGOSSI, A. 1999. Ethnobotany of Caiçaras of the Atlantic Forest Coast (Brazil). **Economic Botany** v.53. p.387-395.

ROSSI, D.; GUERRINI, A.; PAGANETTO, G.; BERNACCHIA, G.; CONFORTI, F.; STATTI, G.; MAIETTI, S.; POPPI, I. Tacchini, M.; Sacchetti, G.; *Croton lechleri* Müll. Arg. (Euphorbiaceae) stem bark essential oil as possible mutagen-protective food ingredient against heterocyclic amines from cooked food. **Food Chemistry**, v.139, p. 439–447. 2013.

RUBIN, Emanuel; GORSTEIN, Fred; RUBIN, Raphael; SCHWARTING, Roland; STRAYER, David. **Patologia; Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 45-84p.

SAEED, M. N.; LEL-DEMERDASH, E.; ABDEL-RAHMAN, H. M.; ALGANDABY, M. M.; AL-ABBASI, F. A. ; ABDEL-NAIM, A. B.; Anti-inflammatory activity of methyl palmitate and ethyl palmitate in different experimental rat models. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 264, p.84–93. 2012.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, Chemistry and Pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 18, p. 11-33. 2007.

SANTANGELO, C.; VARÌ, R.; SCAZZOCCHIO, B.; DI BENEDETTO, R.; FILESI, C.; MASELLA, R. Polyphenols, intracellular signaling and inflammation; **Annali Istituto Superiore Sanità**, v. 43, n. 4, p. 394-405. 2007.

SATON, A.; EBINA, K. Common mechanism in endothelin-3 and PAF receptor function for anti-inflammatory responses. **European Journal of Pharmacology**, v.718, p. 30–33. 2013.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B. O enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis: um desafio para a sociedade brasileira. **Epidemiologia Serviços de Saúde**, v.20, n.4. 2011.

SCHNEIDER, E. H.; NEUMANN, D.; SEIFERT, R. Modulation of behavior by the histaminergic system: Lessons from HDC-, H3R- and H4R-deficient mice. **Neuroscience and**

Biobehavioral Reviews, v.47, p. 101–121. 2014.

SEDGWICK, A. D; LEES, P. A. Comparison of air pouch, sponge and pleurisy models of acutecarrageenan inflammation in the rat. **Agents Actions**, v.18, p. 439-46. 1986.

SHAW, C. A. ; TAYLOR, E. L.; MEGSON, I. L.; ROSSI, A. G. Nitric oxide and the resolution of inflammation: implications for atherosclerosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100 , p. 67-71. 2005.

SILVA, A. O.; ALVES, A. D.; ALMEIDA, D. A. T.; BALOGUN, O. S.; OLIVEIRA, R. G.; AGUIAR, A. A.; SOARES, I. M.; MARSON-ASCÊNCIO, P. G. ; ASCÊNCIO, S. D.; MARTINS, D. T. O. Evaluation of anti-inflammatory and mechanism of action of extract of *Macrosiphonia ongiflora* (Desf.) Müll.Arg. **Journal of Ethnopharmacology**, v.154, p.319–329. 2014.

SILVA, J. S.; SALES, M. F. ; GOMES, A. P. S.; CARNEIRO-TORRES, D. S.; Synopsis of the species of *Croton* L. (Euphorbiaceae) in Pernambuco state, **Brazil. Acta Botanica Brasilica**, v. 2, p. 441-453. 2010.

SILVA, J. S.; SALES, M. S.; GOMES, A. P. S.; TORRES, D. S. C. Sinopse das espécies de *Croton* L. (Euphorbiaceae) no estado de Pernambuco. **Brasil. Acta Botanica Brasilica**, v. 24, p. 441-453. 2010.

SILVA, Penildo . *Farmacologia*. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2006. 553-566 p.

SINGH , P.; SINGH, I. N.; MONDAL, S. C.; SINGH, L.; GARG, V. K. Platelet-activating factor (PAF)-antagonists of natural origin. **Fitoterapia**, v. 84, p.180–201. 2013.

SINGH, P.; ROBERTS, M S. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 268, n. 1. 1994.

SINGLETON, V. L.; ROSSI, J. A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **American Journal Enology Viticulture**, v. 16, p.144–158. 1965.

SIVAGNANAM, I.; KALAIVANAN, P.; RAJAMANICKAM, M. anti-diabetic activity of oncolalyxone a isolated from prenanthes sarmentosus. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p.0975-1491. 2013.

SILVA, A. C. O.; ALBUQUERQUE, U. P. Woody medicinal plants of the caatinga in the state of Pernambuco (Northeast Brazil). **Acta Botanica Brasilica**. vol.19. 2005.

SOSA, S. ; BALICK, M. J. ; ARVIGO, R. ; ESPOSITO, R. G; PIZZA, C. ; SOSTRES, C.; GARGALLO, C. J.; ARROYO, M. T.; MEMBER , P. T.; LANAS, A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, p.121–132. 2010.

STEFANOVA, Z.; NEYCHEV, H.; IVANOVSKA, N.; KOSTOVA, I. Effecto of a extract from *Fraxinus ornus* stem bark and esculin on zymosan- and carrageenan-induced paw

oedema in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 45, p.101–106. 1995.

SUAREZ, A. I. ; BLANCO, Z. ; COMPAGNONE, R. S. ; SALAZAR-BOOKAMANA, M. M.; ZAPATA, V.; ALVARADO, C. Anti-inflammatory activity of *Croton cuneatus* aqueous extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v.105, p. 99–101. 2006.

SUÁREZ, A. I. ; COMPAGNONE, R. S. ; SALAZAR-BOOKAMAN, M. M. ; TILLET, S. ; MONACHE, F. D.; GIULIO, C. D.; BRUGES, G. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Croton malambo* bark aqueous extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 88, p.11–14. 2003.

TABAREAN, V. I.; ALAVEZ, M. S.; SETHI, J. Mechanism of H2 histamine receptor dependent modulation of body temperature and neuronal activity in the medial preoptic nucleus. **Neuropharmacology**, v. 63, p.171-180. 2012.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. **Leading Edge Review Cell**, v. 140, p. 805–820. 2010.

TARAYRE, J. P.; DELHON, A.; ALIAGA, M. ; BARBARA, M. BRUNIQUEL, F.; CAILLOL, V.; PUECH, L. ; CONSUL, N. ; TISNÉ-VERSAILLES, J. Pharmacological studies on zymosan inflammation in rats and mice . 1 : zymosan induced paw oedema in rats and mice. **Pharmacological Research**, v. 21, n. 4. 1989.

TING, E; ROVERONI, R. C.; FERRARI, L. F.; CELINA, M. C.; LOTUFO, C. M. F. A. ; CARLOS, V. A.; CLAUDIA, H. P. Tambeli; Indirect mechanism of histamine-induced nociception in temporomandibular joint of rats. **Life Sciences**, v. 81. p. 765–771. 2007.

TUBARO, A. ; DRI, P.; DELBELLO, G.; ZILLI, C.; DELLA-LOGGIA, R. The croton oil test revisited. **Agents Actions**, v. 17, p. 347-349. 1985.

VEGA, E.; EGEEA, M. A.; GARDUNO-RAMÍREZ, M. L.; GARCÍA, M. L.; SÁNCHEZ, E.; ESPINA, M.; CALPENA, A. C. Flurbiprofen PLGA-PEG nanospheres: Role of hydroxy--cyclodextrin on ex vivo human skin permeation and in vivo topical anti-inflammatory efficacy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 110, p. 339–346. 2013.

VENDRUSCOLO, G. S; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 15: 361-372. 2005.

VOGEL, H. G.; VOGEL, W. H. Drug Discovery and Evaluations: Pharmacological. **Assays Springer**, Berlin, 1997. 402–403 p.

WAGNER, H.; BLADT. S. Plant drug analysis. 2.ed. New York: Springer Verlag. 1996.

WEBSTER, G. L. Systematic distribution of foliar trichome types in *Croton* (Euphorbiaceae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 121, p. 41-57. 1996.

WERZ, O.; STEINHILBER, D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, v.112, p.701–718. 2006.

WHITTLE, B. A. The use changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. **British Journal of Pharmacology**, v. 22, p. 246–253. 1964.

WILMER, J. L.; BURLESON, F. G.; KAYAMA, F.; KAUNO, J.; LUSTER, M. I. Cytokine induction in human epidermal keratinocytes exposed to contact irritants and its relation to chemical – induced inflammation in mouse skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 102, p. 915-922. 1994.

XIMENES, R. M.; NOGUEIRA, L. M.; CASSUNDÉ, N. M. R.; JORGE, R. J. B.; SANTOS, S. M.; SILVA, M. R.; MENEZES, D. B.; VIANA, G. S. B.; ARAÚJO, R. M.; SENA, K. X. F. R.; ALBUQUERQUE, J. F. C.; MARTINS, R. D. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Müll. Arg. essential oil. **Natural Medicines**, v. 67, n. 4, p. 758-764. 2013.

YAMAGUCHI, Y.; USAMI, T.; NATSUME, H.; AOYAGI, T.; NAGASE, Y.; SUGIBAYASHI, K.; MORIMOTO, Y. Evaluation of skin permeability of drugs by newly prepared polymer membranes. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 45, n.3, p.537–541. 1997.

YOON, J.H., BAEK, S.J. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. **Yonsei Medical Journal**, v.46, p. 585–596. 2005.

YOUNG, J. M. ; SPIRES, D. A.; BEDORD, C. J.; WAGNER, B.; BALLRON, S. J.; DE YOUNG, L. M. The mouse ear inflammatory response to topical arachidonic acid. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 82, p. 367- 371. 1984.

ZEGARSKA, B.; LELIŃSKA, A.; TYRAKOWSK, T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. **Pharmacological Reports**, v. 58, p. 13-21. 2006

**APÊNDICE A - FORMULÁRIO SEMI-ESTRUTURADO UTILIZADO NA
PESQUISA ETNOBOTÂNICA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**“Conhecimento popular de plantas medicinais anti-inflamatórias e
cicatrizantes”**

NOME: _____		DATA DE NASCIMENTO: _____	
SEXO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	MORADIA: <input type="checkbox"/> ZONA URBANA <input type="checkbox"/> ZONA RURAL		
ESTADO CIVIL: <input type="checkbox"/> SOLTEIRO <input type="checkbox"/> CASADO <input type="checkbox"/> DIVORCIADO <input type="checkbox"/> OUTRO			
ESCOLARIDADE: <input type="checkbox"/> NÃO ALFABETIZADO <input type="checkbox"/> FUNDAMENTAL <input type="checkbox"/> MÉDIO <input type="checkbox"/>			
SUPERIOR		<input type="checkbox"/> PÓS-GRADUAÇÃO	
PROFISSÃO: <input type="checkbox"/> DO LAR <input type="checkbox"/> AGRICULTOR <input type="checkbox"/> AUTÔNOMO <input type="checkbox"/> FUNC.			
EMPRESA PRIVADA		<input type="checkbox"/> FUNC. PÚBLICO <input type="checkbox"/> DESEMPREGADO <input type="checkbox"/> OUTRO	
RENDA (SALÁRIOS MÍNIMOS): <input type="checkbox"/> ATÉ 1 <input type="checkbox"/> DE 1 A 2 <input type="checkbox"/> DE 3 A 4 <input type="checkbox"/> MAIS DE 5			
VOCÊ TEM ACESSO A ATENDIMENTO MÉDICO NA REDE PÚBLICA? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			
VOCÊ NORMALMENTE RECEBE MEDICAMENTOS PELO SUS? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			
VOCÊ CONHECE AS PLANTAS MEDICINAIS DA REGIÃO? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			
VOCÊ NORMALMENTE FAZ USO DE PLANTAS MEDICINAIS? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			

QUAIS PLANTAS MEDICINAIS CICATRIZANTES (PARA USAR EM FERIDAS, GARGAREJOS E BANHOS) QUE VOCÊ USA (OU CONHECE)?

QUAIS AS PLANTAS MEDICINAIS ANTI-INFLAMATÓRIAS (PARA PANCADA, DOR, INFLAMAÇÃO) QUE VOCÊ USA (OU CONHECE)?

Nome Popular	Outros Usos	Parte Utilizada	Forma de Uso	Quantidade Usada	Posologia	Onde adquirir?
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta

		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta
		<input type="checkbox"/> planta toda <input type="checkbox"/> folha <input type="checkbox"/> casca do caule <input type="checkbox"/> casca da raiz	<input type="checkbox"/> chá <input type="checkbox"/> tintura <input type="checkbox"/> macerada <input type="checkbox"/> pó <input type="checkbox"/> outros			<input type="checkbox"/> compra <input type="checkbox"/> cultivada <input type="checkbox"/> coleta

SE APARECER CARRASCO E QUEBRA-FACA NAS RESPOSTAS ANTERIORES:

VOCE CONHECE ESSA PLANTA MEDICINAL? SIM NÃO

POR QUAL NOME?

PARA QUE VOCÊ USA ESSA PLANTA?

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA

“Conhecimento popular de plantas medicinais anti-inflamatórias e cicatrizantes”

Venho através deste, convidar o Senhor(a) a participar do Projeto de Pesquisa intitulado: “Conhecimento popular de plantas medicinais anti-inflamatórias e cicatrizantes”, em que o objetivo será caracterizar o conhecimento popular sobre espécies anti-inflamatórias e cicatrizantes para comprovação científica da eficácia e segurança do uso da espécies mais citadas.

Os resultados obtidos na pesquisa serão publicados no meio científico e divulgados para a população participante do estudo, para tanto garantimos ao participante:

- Anonimato das informações obtidas, sendo os mesmos tratados por identificação numérica e iniciais;
- Acesso dos voluntários aos seus dados;
- Garantia de transparência em todas as etapas do processo, com esclarecimento de quaisquer dúvidas por parte dos envolvidos;
- Liberdade de recusar a minha participação ou retirar o meu consentimento em qualquer fase da pesquisa
- Caso haja necessidade poderei entrar em contato com o pesquisador pelo telefone: (81)8761.5904 (Oi) ou (81)9713.1861 (Tim).

Atenciosamente

Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes

Coordenador do Projeto
Av. Prof. Artur de Sá, s/n
Cidade Universitária, Recife-PE
Fone: (81) 2126.8866
Email: ximenesrm@gmail.com

Após leitura do termo, eu _____, declaro para os devidos fins acima esclarecidos, aceitação de participação na pesquisa “Conhecimento popular de plantas medicinais cicatrizantes”, com autorização da utilização e divulgação dos dados obtidos, de maneira anônima, em relatórios, eventos e publicações científicas.

_____, _____/_____/_____
Local Data

Assinatura do Voluntário (a)

Testemunha 1

Testemunha 2

Pesquisador Responsável

Este projeto será submetido ao:

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE)

Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n - 1º andar, Cidade Universitária

CEP: 50670-901 Recife - PE, Brasil.

Telefone/Fax do CEP: (81) 2126-8588

E-mail do CEP: cepccs@ufpe.br

ANEXO A – PARECER FAVORÁVEL DA COMISSÃO DE ÉTICA EM USO DE ANIMAIS



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 23 de julho de 2014.

Ofício nº 34/14

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof. Rafael Matos Ximenes**
Departamento de Antibióticos - CCB
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.017012/2014-07

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, “**Estudo etnofarmacológico de *Cróton adamantinus* Müll. Arg. (carrasco).**”

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do Departamento de Antibióticos/UFPE; Animais: camundongos albinos, linhagem Swiss; Sexo: machos; Idade: 60 dias; Peso: 25-35g; Número de animais previsto no protocolo: 170.
--

Atenciosamente,

Marcia Vasconcelos

Prof. Marcia Vasconcelos
 Vice-Presidente do CEUA/CCB-UFPE
 SIAPE 2199635

CCB: Integrar para desenvolver