



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



ANDREZA LARISSA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCEPTIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *EUGENIA POHLIANA* DC.**

Recife  
2021

ANDREZA LARISSA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCEPTIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *EUGENIA POHLIANA* DC.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas

Área de concentração: Sistemas Biológicos

Orientador (a): Prof.a Dra. Márcia Vanusa da Silva

Coorientador (a): Prof. Dr. Alisson Macário de Oliveira

Recife  
2021

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Nascimento, Andreza Larissa do

Avaliação das atividades antinoceptiva e anti-inflamatória do óleo essencial das folhas de *Eugenia pohliana* DC / Andreza Larissa do Nascimento - 2021.

68 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Márcia Vanusa da Silva

Coorientador: Alisson Macário de Oliveira

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas. Recife, 2021.

Inclui referências.

1. Myrtaceae 2. Inflamação 3. Nociceptivo 4. Caatinga

I. Silva, Márcia Vanusa da (Orientadora) II. Oliveira, Alisson Macário  
de (Coorientador) III. Título

615.321 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-364

ANDREZA LARISSA DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTINOCEPTIVA E ANTI-INFLAMATÓRIA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *EUGENIA POHLIANA* DC.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 11/08/2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Vanusa da Silva (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Thiago Henrique Napoleão (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Alisson Macário de Oliveira (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico a minha mãe (*in memoriam*), uma verdadeira lição de vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus acima de tudo. Pela saúde, coragem, paciência tendo me dado forças para chegar até o final, permitindo a realização desse sonho.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Vanusa da Silva, sou imensamente grata pelas valiosas contribuições dadas, pelas suas críticas construtivas, discussões e reflexões, por ser uma pessoa amável que sempre me transmitiu segurança e por ter confiado em mim diante deste estudo, a ti minha eterna admiração e gratidão.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Alisson Macário de Oliveira, agradeço por todo acompanhamento no andamento da pesquisa, você é uma pessoa incrível. Saliento o apoio incondicional prestado, o investimento, a forma interessada e pertinente que acompanhou a produção deste trabalho, sua dedicação e paciência, foram fundamentais ao longo de todo o processo.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por proporcionar uma bolsa que permitiu a minha permanência e conclusão do mestrado, através do programa de Demanda Social (DS).

À minha pessoa na vida Joyce Bezerra Guedes, obrigada por tudo, por me dar tanto apoio nos momentos difíceis, por sempre me socorrer nos momentos de apuros, por sempre estar comigo e principalmente por ajudar na conclusão desse trabalho sem o seu patrocínio, ajuda e apoio não seria possível, muito obrigada, sou imensamente grata por ter lhe conhecido e ter você e sua família presente em minha vida. Amo você, sem você esse momento não seria possível.

Agradeço à minha mãe Francisca Maria (*in memoriam*), embora não esteja presente, obrigada pelos ensinamentos, apoio, amizade, amor, por tudo; agradeço a toda à minha família pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida, sempre presentes, ainda que à distância, nunca deixaram de demonstrar amor e carinho. Ao Prof<sup>o</sup>. Me. Wêndeo Kennedy Costa que me norteou em relação a metodologias utilizadas para realização desta pesquisa, muito obrigada.

Agradeço à Universidade Federal de Pernambuco, a todos os professores e o corpo administrativo da pós-graduação em Ciências Biológicas pela elevada qualidade do ensino oferecido, um agradecimento especial a professora Maria Tereza dos Santos Correia, pelas contribuições no estudo é uma honra participar do mesmo grupo de pesquisa que a senhora e ao professor Thiago Henrique Napoleão pelas contribuições para execução da pesquisa.

Por último, mas não menos importante gostaria de agradecer ao Núcleo de bioprospecção da Caatinga (Nbiocaat) por toda experiência proporcionada. Em fim, as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

Até o momento não existem publicações sobre *Eugenia pohliana*, espécie utilizada na medicina popular para o tratamento de diversas doenças. Nesta dissertação foi realizada pela primeira vez a determinação da composição química do óleo essencial de *E. pohliana*, por meio de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS), determinação da taxa de hemólise em diluições seriadas (156,25-5.000mg/mL). Além de avaliação do potencial antinociceptivo (contorções, movimento de cauda e formalina) e anti-inflamatório (edema de pata e peritonite) em doses de 25, 50 e 100mg/kg. Uma avaliação comportamental (1.000mg/kg) pelo teste de campo aberto e labirinto em cruz elevado, também foi realizada. Foi descoberto que os principais compostos do óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) são (E)- $\beta$ -cariofileno (BCP) (15,56%),  $\delta$ -cadinene (11,24%) e  $\alpha$ -cadinol (10,89). No teste de hemólise, não houve valores significativos para lise de eritrócitos que teve taxas entre 2,2 e 0,74%, quando comparados ao controle. Os resultados de atividade antinociceptiva foram significativos quando comparados ao controle, nas doses de 25, 50 e 100mg/kg, respectivamente as contorções abdominais diminuíram em 42,95; 52,94 e 70,70%. No teste de movimento de cauda houve maior eficiência no tempo de 90 minutos (69-86,5%) e no teste de formalina inibição da dor neurogênica em 29,6; 65,6 e 61,75% e dor inflamatória 37,3; 64,3 e 65,2%. Como anti-inflamatório o OEEp reduziu o edema de pata após três horas 74,9; 78,4 e 81,4% e no teste de peritonite houve redução do número de leucócitos (51,86; 60,50; 70,38%) e neutrófilos (37,74; 49,06 e 71,69%). Após alta dose do OEEp, o teste de campo aberto não teve resultados significativos de cruzamento dos quadrados ( $20 \pm 2$ ) e autolimpeza ( $58 \pm 12$ ) e o óleo não promoveu características de ansiedade apresentando índice de 0.54 no teste de labirinto em cruz elevado. Com base nos resultados pode-se concluir que, o óleo essencial de *E. pohliana* não provoca lise celular *in vitro* e apresenta atividade antinociceptiva e anti-inflamatória *in vivo* sem afetar o SNC.

**Palavras-chave:** Caatinga; Myrtaceae; inflamação; nociceptivo.

## ABSTRACT

So far there are no publications on *Eugenia pohliana*, a species used in folk medicine for the treatment of various diseases. In this dissertation, the determination of the chemical composition of the essential oil of *E. pohliana* was performed for the first time, by means of gas chromatography coupled to mass spectrometry (CG-MS), determination of the hemolysis rate in serial dilutions (156.25-5,000 mg/ml). In addition to evaluating the antinociceptive (contortions, tail movement and formalin) and anti-inflammatory (paw edema and peritonitis) potential at doses of 25, 50 and 100mg/kg. A behavioral assessment (1,000mg/kg) by the open field test and elevated plus-maze was also performed. It was found that the main compounds of the essential oil of *E. pohliana* (EpEO) are (E)- $\beta$ -caryophyllene (BCP) (15.56%),  $\delta$ -cadinene (11.24%) and  $\alpha$ -cadinol (10, 89). In the hemolysis test, there were no significant values for erythrocyte lysis, which had rates between 2.2 and 0.74%, when compared to the control. The results of antinociceptive activity were significant when compared to the control, at doses of 25, 50 and 100mg/kg, respectively, abdominal contortions decreased by 42.95; 52.94 and 70.70%. In the tail movement test there was greater efficiency in the time of 90 minutes (69-86.5%) and in the formalin test, inhibition of neurogenic pain in 29.6; 65.6 and 61.75% and inflammatory pain 37.3; 64.3 and 65.2%. As an anti-inflammatory, EpEO reduced paw edema after three hours 74.9; 78.4 and 81.4% and in the peritonitis test there was a reduction in the number of leukocytes (51.86; 60.50; 70.38%) and neutrophils (37.74; 49.06 and 71.69%). After high dose of EpEO, the open field test did not have significant Rearings ( $20 \pm 2$ ) and Crossing ( $58 \pm 12$ ) results and the oil did not promote anxiety characteristics, presenting an index of 0.54 in the elevated plus-maze test. Based on the results, it can be concluded that the essential oil of *E. pohliana* does not cause cell lysis in vitro and presents antinociceptive and anti-inflammatory activity in vivo without affecting the CNS.

**Keywords:** Caatinga; Myrtaceae; inflammation; nociceptive.

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 – <i>E. pohliana</i> .....	24
Figura 2 - Efeito do óleo essencial de <i>E. pohliana</i> (OEEp) na contorção abdominal induzida por ácido acético.....	41
Figura 3 – Efeito do óleo essencial de <i>E. pohliana</i> (OEEp) no ensaio de imersão na cauda.....	42
Figura 4 – Efeito do óleo essencial de <i>E. pohliana</i> (OEEp) em ambas as fases do ensaio de formalina.....	43
Figura 5 – Respostas de diferentes concentrações de óleo essencial de <i>E. pohliana</i> (OEEp) ao edema de pata induzido por carragenina.....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição química do óleo essencial obtido das folhas de <i>E. pohliana</i> (OEEp).....	38
Tabela 2 – Efeito do óleo essencial de <i>E. pohliana</i> (OEEp) na migração de leucócitos e migração de neutrófilos na exsudação peritoneal em induzida por carragenina_46	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
MS	Ministério da Saúde
PNPIC	Política de Práticas Interativas e Complementares no SUS
//////////F ATSS	Florestas e Arbustos Tropicais Sazonalmente Secos
AINEs	Anti-inflamatórios esteroidais
COX	Ciclo-oxigenase
PEUFR	Herbário Professor Vasconcelos Sobrinho
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco
OEEp	Óleo essencial de <i>Eugenia pohliana</i>
OE	Óleo Essencial
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
BCP	(E)- $\beta$ -cariofileno (BCP)
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
LCE	Labirinto em Cruz Elevado

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1	GERAL .....	15
2.2	ESPECÍFICOS.....	15
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
3.1	PLANTAS MEDICINAIS .....	16
3.2	CAATINGA.....	18
3.3	MYRTACEAE .....	21
3.4	<i>EUGENIA</i> .....	22
3.5	NOCICEPÇÃO .....	24
3.6	INFLAMAÇÃO .....	26
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>SÚMULA CURRICULAR</b> .....	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas para tratar enfermidades acompanha a população há milhares de anos, sendo essa prática repassada a cada geração, é de grande relevância, com destaque em comunidades rurais, que inicialmente, devido ao alto custo dos medicamentos, possuíam esta como a única maneira de sanar doenças. Mesmo com desenvolvimento no semiárido brasileiro, a utilização de plantas medicinais continua sendo expressivas na região, ganhando espaço em todo território nacional (SANTOS et al., 2020).

Por muito tempo as regiões recobertas pela área fitogeográfica do bioma da Caatinga, foram consideradas áreas pobres, sem perspectivas de conservação. A partir de estudos realizados em todo território brasileiro, foi comprovada sua relevância, refutando a premissa em relação à falta de biodiversidade local. A diversidade florística que se encontra na Caatinga permitiu que a população nesta região se beneficiasse do uso de plantas nativas para sanar e tratar doenças, embora sem comprovação científica (MAGALHÃES et al., 2019).

A busca por novas formas terapêuticas vem ganhando força, devido a necessidade de novas descobertas tanto para sanar doenças até o momento sem cura, como também diminuir os efeitos adversos provocados pelos fármacos (BRAGA; SILVA, 2021; RANG et al., 2016).

Muitas famílias botânicas são conhecidas pela grande relevância na Medicina, como é o caso das Myrtaceae, família de angiospermas distribuída em diferentes biomas, utilizada no tratamento de doenças gastrointestinais e infecciosas (LANDRUM; KAWASAKI, 1997), com 132 gêneros e cerca de 5500 espécies (STADNIK; OLIVEIRA; ROQUE, 2016), sendo *Eugenia* um dos maiores gêneros com grande relevância medicinal, como fonte de agentes anti-inflamatório (SIEBERT et al., 2020; SYAMA; THAMPI; LATHA, 2019), gastroprotetor (PÉRICO et al., 2019), antioxidante (DA COSTA et al., 2020), antinociceptivo (VECHI et al., 2018), diurético (MARINHO DE SOUZA et al., 2018), antifúngico (KUJUR; KUMAR; PRAKASH, 2021) e antibacteriano (DE SOUZA et al., 2018).

Os óleos essenciais são compostos voláteis constituídos por metabólitos secundários extraídos de plantas (MIRANDA et al., 2016), geralmente por

hidrodestilação. A composição é muito variável pois é influenciada pelo meio em que a planta se encontra inserida (SANTOS et al., 2012). Óleos essenciais extraídos de *Eugenia* possuem atividade farmacológica como agente anti-inflamatório, antinociceptivo, antipirético (COSTA et al., 2020), antimicrobiano, larvicida (SILVA et al., 2021a) e antioxidante (CIPRIANO; MAIA; DESCHAMPS, 2021), incentivando a realização de estudos.

Devido aos incômodos ocasionados pela dor e as reações durante o processo inflamatório, existe uma busca por novas formas terapêuticas para essas enfermidades, pois os prejuízos relacionados aos medicamentos sintéticos, anti-inflamatórios e analgésicos provocam problemas no rim, fígado, baço, sangue e medula óssea. Dentre os sintomas mais comuns, durante o uso de analgésicos e anti-inflamatórios estão reações cutâneas, problemas renais, distúrbios gastrointestinais e náuseas (RANG et al., 2016).

Estudos prévios mostraram ausência de toxicidade aguda em camundongos, tratados com óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp), incentivando a caracterização dos componentes químicos e investigação do seu potencial farmacológico. Objetivou-se identificar os compostos presentes no óleo essencial de *E. pohliana* determinar a taxa hemolítica em eritrócitos, avaliar a atividade antinociceptiva, anti-inflamatória e determinar efeitos comportamentais.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Determinar a composição química do óleo essencial de folhas de *E. pohliana* e avaliá-lo quanto às atividades antinociceptiva, anti-inflamatória e efeito no comportamento.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Extrair, quantificar e identificar os componentes químicos do óleo essencial das folhas de *E. pohliana*;
- Estipular o potencial hemolítico do óleo em eritrócitos de camundongos;
- Avaliar atividade antinociceptiva e anti-inflamatórias do óleo essencial de *E. pohliana in vivo*;
- Investigar o efeito no comportamentais após dose do óleo essencial de *E. pohliana in vivo*.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 PLANTAS MEDICINAIS

As plantas de diversas formas são muito importantes para sobrevivência humana, na produção de oxigênio, alimentos (KNAPP, 2019), remédios (BRAGA; SILVA, 2021), combustível (VEIPA; KIRSANOV; BARISA, 2020), além de sua relevância no ponto de vista religioso, cultural e ritualístico (DWIVEDI, 2017).

O uso da flora como tratamento de enfermidades é realizado desde o início dos tempos (LEITE et al., 2013). Com a criação dos remédios sintéticos, a utilização de plantas como medicina era alternativa de tratamento apenas por comunidades com déficit econômico, mas nos últimos anos tem ocorrido um aumento desse uso pela população em geral, partindo a premissa de produtos naturais serem menos nocivos a saúde (SILVA et al., 2017).

Plantas medicinais é “todo e qualquer material vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos” (NAKABAYASHI; SAITO, 2015). Em diversos locais, as plantas medicinais são a principal fonte terapêutica, em destaque regiões com baixo desenvolvimento econômico, por ser considerado um tratamento de baixo custo, além de gerar renda, principalmente em zonas rurais (LADO et al., 2020). Mas essa utilização exacerbada de um recurso finito oferecido pela natureza, tem diversas complicações. No que diz respeito as plantas medicinais, o uso indevido pode acarretar em problemas de saúde (CAMPOS et al., 2016).

Ao longo da evolução os organismos desenvolveram adaptações para afastar os seus predadores, as plantas em sua maioria, apresentam compostos que ajudam nesta proteção, os quais em diversos casos são tóxicos aos humanos (HUANG; OSBOURN, 2019). Os principais compostos presentes em plantas que afetam a saúde humana são os alcaloides, glicosídeos, taninos, saponinas, oxalato de cálcio e albuminas (MACIEL et al., 2018). Segundo último levantamento do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas- SINITOX nos anos de 2016 a 2017 existiram 2.028 casos de intoxicações por plantas registrados, onde quatro

desses casos foram a óbito (BRASIL, 2020).

A forma de uso das plantas é bem diversificada, garrafadas que são as plantas preparadas com bebida alcoólica (FERREIRA; MARQUES, 2018), chás, lambedores (DANTAS; TORRES, 2019) cataplasmas, maceração, infusão, pomada, ingestão direta (OLIVEIRA et al., 2011) e ainda existem as formas de uso sem consumo feita através de rezas ou amuletos por benzedores (MACIEL; GUARIM NETO, 2006) . A forma para se adquirir essas plantas também são bem variáveis, parte da população prefere cultivar (GOULARTE; SANTOS; DAHLEM, 2021), outros acabam preferindo comprar, de erveiros. Em ambos os casos há problemáticas em relação a forma de cultivo, identificação botânica, informações ao consumidor, qualidade, eficácia e uso (ETHUR et al., 2011).

A natureza oferece meios para a sobrevivência de todos os organismos na Terra, a diversidade química encontrada nas plantas, permite sua eficácia e corrobora para descoberta de compostos, para produção de medicamentos industrializados, essa ligação planta-fármaco, pode ser direta através do isolamento de moléculas da fonte natural ou indiretamente, como resultado de síntese a partir de moléculas observadas em plantas (BHUIYAN et al., 2020).

A primeira molécula isolada de planta foi a morfina proveniente da papoula, antes da realização desse isolamento a *Papaver somniferum* era consumida inteira, no tratamento de dores. Existem relatos também de que a maconha (*Cannabis sativa*) para fins medicinais, era muito comum nessa mesma época (DUTRA et al., 2016).

A realização de trabalhos associando os conhecimentos tradicionais para iniciar investigações científicas tem resultados positivos, informações adquiridas em pesquisas na área de etnobotânica e etnofarmacologia auxiliam na validação do conhecimento popular. Essa ligação dos conhecimentos tem como base informações populares, o Brasil possui uma das maiores biodiversidade, permitindo que a população faça o uso de plantas encontradas somente neste território (ARAÚJO; RODRIGUES; MOURA, 2021).

Nas grandes potências econômicas o uso de plantas medicinais por indústrias farmacêuticas é consolidado, enquanto no Brasil o uso de plantas nativas para fins terapêuticos é um interesse recente (DUTRA et al., 2016). O número de plantas que

receberam atenção da comunidade científica, devido ao conhecimento popular é expressivo, existe uma séria preocupação com a perda desses conhecimentos, que não estão documentados (MARENA et al., 2021).

A *P. guajava* da família das Myrtaceae, conhecida como goiabeira, é muito utilizada na medicina popular no tratamento da diarreia e estudos realizados com extratos de acetato de etila, *n*-butanol e aquoso, modelo de diarreia em camundongos comprovaram sua atividade (LU et al., 2020). A planta tem atividade antioxidante (JANI; AZIZI; AMINUDIN, 2020), anticâncer colorretal por meio da inibição da angiogênese (LOK et al., 2020) e seu óleo possui atividade antimicrobiana contra microorganismos patogênicos humanos e fitopatogênicos (CHATURVEDI et al., 2021). Ainda, nanopartículas de prata feitas a partir de folhas de *P. guajava* apresentam atividade contra cepas de fungos *Aspergillus niger* e *Candida glabrata* (SHEHENSHA; VIJAYA, 2020).

A atividade biológica de plantas recebe muita atenção devido aos efeitos colaterais que muitos fármacos tem ocasionado, a busca por meios naturais de tratamento que proporcionem menos riscos à saúde é uma das principais metas científicas (BHATTACHARYA, 2017). Atualmente o Ministério da Saúde (MS) disponibiliza na rede pública de saúde 13 fitoterápicos (BRASIL, 2020), tendo como uma das principais vantagens o baixo custo (MARQUES et al., 2019).

Desde 2006 quando foi aprovada a Política de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) no Brasil, que esta área vem crescendo e descobrindo novas terapias naturais (BRASIL, 2015). A intensificação de pesquisas na medicina popular tende a proporcionar melhorias para profissionais e seus pacientes no tratamento das mais diversas doenças (ALENCAR et al., 2020).

### 3.2 CAATINGA

No Brasil são encontrados os biomas: Amazônia, Mata atlântica, Cerrado, Pampas, Pantanal e Caatinga. O último está localizado principalmente na região nordeste do Brasil, com uma área de 912.000 km<sup>2</sup>, 10,1% do território nacional, nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Piauí, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe, com uma pequena distribuição no norte do Estado de Minas Gerais

e Sudeste do país (IBGE, 2019).

A área fitogeográfica da Caatinga é caracterizada por uma heterogeneia florestal apresentando fragmentos de florestas tropicais, regiões montanhosas e savanas (FERNANDES; QUEIROZ, 2018). A vegetação típica da Caatinga está englobada no bioma global de Florestas e Arbustos Tropicais Sazonalmente Secos – FATSS, representado principalmente por plantas suculentas e pouca presença de gramíneas. Por motivos de adaptação para sobrevivência em longos períodos de seca, a deciduidade e os ciclos reprodutivos curtos são características marcantes (FERNANDES; QUEIROZ, 2018; MURPHY; LUGO, 1986).

As regiões de FATSS, são marcadas pelo endemismo, mas a Caatinga se sobressai, sendo muito comum diferentes espécies de plantas em um curto espaço. Apesar de toda a riqueza da flora, as FATSS em geral estão sendo ameaçadas, principalmente devido à falta de interesse científico, pois a maior parte das pesquisas estão voltadas para estudos com florestas tropicais e savanas (MORO et al., 2016).

A diversidade do solo da Caatinga e o clima influenciam na diversidade florística local, sendo identificados tipos diferentes de solo na região, onde 70% do solo corresponde a Caatinga do cristalino, conhecida como paisagem sertaneja. Devido à fertilidade esse solo é um dos mais ameaçados pelo homem, devido ao desmatamento para desenvolvimento agrícola (MORO et al., 2014).

A Caatinga arenosa, localizada em bacias sedimentares é composta principalmente por plantas restritas com características lenhosas de porte pequeno como é o caso das espécies descritas nos últimos anos encontradas nas dunas do São Francisco *Copaifera coriacea*, *Mimosa xiquexiquense* e *Pterocarpus monophyllus* (DE QUEIROZ et al., 2017; MORO et al., 2014).

Em zonas com maior disponibilidade de água se desenvolvem matas secas, com vegetação lenhosa de grande porte como *Cavanillesia umbellata*, *Aralia warmingiana* e *Brasiliopuntia brasiliensis*, existem ainda as áreas rochosas graníticas, onde há predominância de plantas resistentes devido à alta incidência solar como o *Encholirium spectabile* e o *Pilosocereus gounellei* e as áreas rochosas calcárias, encontradas principalmente nas chapadas da Diamantina e do Araripe com plantas como *Luetzelburgia andrade-limae*, *Allamanda calcicola* e *Ficus*

*bonijesulapensis*; por fim outro ambiente são os formados por rios e lagos temporários, onde encontramos uma diversidade de macrófitas (FERNANDES; QUEIROZ, 2018).

A diversidade florística encontrada na Caatinga baseada no solo e clima, demonstra que a perda de uma pequena área pode significar a extinção de espécies, o que acarretaria na perda de plantas nativas com atividade ou potencial não estudados (SILVA; FREIRE, 2010). Apesar da intensificação dos estudos da flora nativa brasileira, a meta necessária para conservação e descobrimento de compostos de espécies nativas ainda está longe de ser o suficiente para se conhecer toda exuberância que o compõe (ALBERGARIA; SILVA; SILVA, 2019).

A Caatinga tem grande potencial farmacológico, com vasta diversidade a exploração de forma sustentável e a investigação científica de sua vegetação desencadeará em sua conservação e desenvolvimento sustentável, disponibilizando à população formas terapêuticas seguras e eficazes (SILVINO; VIGLIO; FERREIRA, 2016). Os levantamentos etnofarmacológicos feitos nessas regiões ajudam a comunidade científica a ter um embasamento para o início de pesquisas de comprovação do uso (COÊLHO et al., 2020).

São inúmeras as plantas medicinais provenientes da Caatinga, podendo ser citada a umburana-de-cambão (*Commiphora leptophloeos*), utilizada na medicina popular no tratamento de doenças gastrointestinais. O extrato etanólico obtido das folhas de *C. leptophloeos* tem efeito antidiarreico devido à inibição da motilidade intestinal e efeito antiespasmódico, por meio do antagonismo de receptores muscarínicos (PESSOA et al., 2021) e efeito anti-inflamatório em modelos *in vivo* (DANTAS et al., 2021).

A *Ximenia americana* utilizada no nordeste para tratar infecções, inflamação, má circulação (BARROS et al., 2019) e feridas é conhecida como ameixa brava (SOUSA CARVALHO et al., 2020) e o extrato hidroalcoólico das folhas de *X. americana* apresenta atividade cicatrizante em camundongos (FLÁVIA M. DA PALMA et al., 2020) e extrato hidrometanólico do caule atividade antibacteriana contra cepas de *Staphylococcus aureus* (AFFI et al., 2021).

A *Libidibia ferrea* é uma planta, conhecida como pau-ferro, usada popularmente, no tratamento de diabetes, inflamações, feridas e doenças

broncopolmonares. Em estudo o extrato em ciclohexano, clorofórmio e acetato de etila de folhas inibiram o crescimento de *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus vulgaris* (LUNA et al., 2020), extrato etanólico dos frutos inibiu a proliferação de células de câncer colorretal (GUERRA *al.*, 2017) e os extratos hidroalcoólico, aquoso e em acetato de etila apresentaram atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e antinociceptivas *in vivo* (FALCÃO et al., 2019).

A *Anadenanthera colubrina* (angico) é utilizada popularmente no tratamento de distúrbios renais, dores, inflamação e feridas (SOLDATI; ALBUQUERQUE, 2012). *In vitro* já foi comprovada atividade antifúngica do extrato etanólico de seus frutos contra *Botrytis sp.*, *Alternaria sp.* e *Rhizoctonia sp.* (MEDEIROS et al., 2020). O extrato alcoólico preparado a partir de casca apresentou atividade cicatrizante em camundongos (PESSOA et al., 2012) e o extrato hidroalcoólico das folhas atividade antimicrobianas contra *S. aureus* (ASCHRAFI et al., 2021).

A umburana de cheiro (*A. cearenses*) utilizada pela população para tratar resfriados, asma, cólicas, derrame, dores. O extrato aquoso de sementes possuem atividade comprovada contra cepas de *C. albicans* (OLIVEIRA et al., 2020) e atividade antiedematogênico (LIMA et al., 2013).

A aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), uma das mais ameaçadas de extinção devido à exploração antropogênica (CASTRO et al., 2020), comumente usada para sarar afecções cutâneas, doenças urinárias, respiratórias e problemas ginecológicos. O extrato aquoso de suas folhas apresentou atividade anti-inflamatória em neutrófilos humanos (AQUINO et al., 2019) e o extrato etanólico atividade antiviral (rotavírus) (CECÍLIO et al., 2016). O óleo essencial obtido a partir de suas folhas apresentou atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Salmonella enteritidis* (REBOUÇAS et al., 2017). A comprovação da atividade dessas plantas contribuiu no tratamento da população (AQUINO et al., 2019).

### 3.3 MYRTACEAE

Myrtaceae é uma família de plantas com flor, incluída na ordem Myrtales do clado das Eudicotyledoneae. Agrupa 132 gêneros (25 monoespecíficos) e mais de

5.950 espécies validamente descritas. São arbóreas ou arbustivas, geralmente perenifólias e aromáticas, muitas ricas em óleos essenciais utilizados em perfumaria e farmácia. É uma família que apresenta grande potencial econômico, muitas de suas espécies são utilizadas na alimentação, como por exemplo, as espécies de *P. guajava* L. (goiaba) e *E. uniflora* L. (pitanga), que são geralmente consumidas em forma de suco, doces, geleias e sorvetes (LOURENÇO; BARBOSA, 2012).

É considerada uma das famílias botânicas mais importantes, que constitui a flora brasileira (LANDRUM; KAWASAKI, 1997). Sua distribuição ocorre em praticamente todos os continentes, tendo predominância nas regiões tropicais e subtropicais (MORAIS; CONCEIÇÃO; NASCIMENTO, 2014). É tida como um importante grupo que domina diversas formações naturais, inclusive a Mata Atlântica (WAGNER; FIASCHI, 2020) e o semiárido brasileiro (DIOGO et al., 2021).

A família Myrtaceae configura-se, como uma das mais importantes famílias de Angiospermas, representada no Brasil, uma vez que possui espécies distribuídas em todos os biomas brasileiros (MORAIS; CONCEIÇÃO; NASCIMENTO, 2014). No campo medicinal, diferentes espécies pertencentes a essa família são popularmente utilizadas como antimicrobianos (SANTOS et al., 2019), antidiarreicos (VIANA; SANTANA; MOURA, 2012), antioxidantes (SIMAS FRAUCHES et al., 2021), antifúngico (LE et al., 2021), analgésico e anti-inflamatório (MONDAL et al., 2021).

A maioria dos gêneros da família Myrtaceae já possui atividades biológicas comprovadas, como *Rhodomyrtus* (HUONG, 2019), *Syzygium* (CHAGAS et al., 2015), *Eucalyptus* (MUNRO et al., 2015), *Myrcia* (CASCAES et al., 2021), *Plinia* (SOUZA et al., 2019), *Myrciaria* (BORGES; CONCEIÇÃO; SILVEIRA, 2014), *Malaleuca* (ALMEIDA et al., 2020) e *Psidium* (SILVA et al., 2021b).

### 3.4 EUGENIA

Praticamente um terço das espécies que constituem as Myrtaceae, são pertencentes ao gênero *Eugenia*, compreendendo a cerca de 1050 espécies. Esse é o maior também em número de espécies no Brasil, representado por cerca de 407 espécies descritas, onde mais da metade destas ocorre na Mata Atlântica, sendo a segunda maior representação a Amazônia, e em seguida o bioma Cerrado (FLORA

DO BRASIL, 2020). Esse gênero representa um dos mais abundantes, no que diz respeito a composição florística de hotspots de biodiversidade (OLIVEIRA et al., 2017). Segundo EINBOND et al. (2004) este gênero é rico em compostos fenólicos, como taninos e flavonoides. As plantas desse gênero, geralmente são árvores ou arbustos perenes, que apresentam folhas opostas, seus frutos são em grande maioria comestíveis, e possuem atributos específicos, como cor e odor característicos (FLORA DO BRASIL, 2020). Essas espécies se destacam por apresentarem enorme potencial alimentício e inúmeras vêm sendo relatadas, devido à presença de constituintes químicos, que apresentam importantes características medicinais, sendo, portanto, amplamente utilizadas pela população em geral, pelas propriedades anti-inflamatória (COSTA et al., 2016), antibacteriana, antioxidante (LAZZAROTTO et al., 2021), antifúngica (DE SOUZA et al., 2018) e antinociceptiva (FALCÃO et al., 2018).

A *E. pohliana* (Figura 1) possui como sinônimo *E. cana*, planta descrita por De Camdolle, distribuída principalmente na Caatinga, e com preferência por ambientes altos. É um arbusto com tricomas simples, caule com ritidoma descamante e folhas elípticas lanceoladas e falciformes, sua inflorescência é composta por uma florisolada dicásio, formando tríades e possui botão floral piriforme com pétalas brancas (JÚNIOR, 2014). Não existem estudos sobre sua atividade biológica publicados até o momento. Este trabalho contribui, para a comunidades que fazem uso da planta e para comunidade científica com mais um achado.

Figura 1 - *Eugenia pohliana*

Fonte: A autora (2020).

### 3.5 NOCICEPÇÃO

Segundo RAJA et al. (2020) "a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante à associada a uma lesão real ou potencial do tecido". A dor pode ser nociceptiva, neuropática, rápida ou lenta. Ocasionalmente por estímulos que são detectados por receptores, a dor nociceptiva é causada por problemas físicos, químicos ou patológicos que resultam na dor, iniciada nas terminações periféricas, sendo transmitidas até o sistema nervoso central (SNC). Esses receptores, seletivos são terminações celulares, identificadas como fibras C e fibras A $\delta$  (ZEGARRA, 2007). Apesar de estarem presentes em todo o corpo os lugares mais expressivos são periósteo, parede arterial, dentes e superfície articular (GUYTON; HALL, 2006).

Leucotrienos, bradicininas, serotonina, histamina, íons de potássio, acetilcolina, tromboxanos, substância P e fator de ativação plaquetária, são os mediadores químicos responsáveis pelos estímulos nas terminações nociceptivas; esse processo ainda pode ser potencializado por meio das prostaglandinas, que intensificam a sensibilidades das terminações livres (JEFTINIJA et al., 1991). A liberação de neurotransmissores ativa os receptores periféricos provocando uma cascata de eventos que resultam na dor (MEYER et al., 1991). Caso ocorra a sensibilização dos neurotransmissores, pode ocorrer o que conhecemos como hiperalgesia, que é o aumento contínuo dos estímulos dolorosos.

Os neurônios amielínicos Fibras C (estímulos mecânicos, térmico, químico) e neurônios mielínicos Fibras delta (mecânicos de alta intensidade) estão envolvidos na sinalização da dor. Os estímulos dos neurônios periféricos são passados para medula espinhal, para o tálamo e finalmente para o córtex cerebral por meio de aferentes primários, através da liberação de neurotransmissores específicos como o glutamato e a substância P (MEYER et al., 1985).

Existem fármacos eficientes para dores nociceptivas, que surgiram antes mesmo desse entendimento científico. O primeiro a ser descrito foi a morfina um tipo de opioide, extraído da papoula. Atualmente existem várias formas sintéticas, semissintéticas ou modificadas dessa molécula (RANG et al., 2016). A morfina é um dos medicamentos mais eficientes tanto para dor aguda como crônica, por ocasionar euforia, está influenciada no componente afetivo da dor. A ação dos opioides em geral, ocorre através da ativação de receptores de proteínas G nas terminações periféricas gerando hiperpolarização da célula e inibição da liberação de mediadores da dor a partir do bloqueio dos canais de cálcio e abertura dos canais de potássio (MEYER et al., 1985; ZEGARRA, 2007).

Apesar de toda eficiência, os opioides causam perturbações como náuseas, vômitos, constrição pupilar, e problemas gastrointestinais, além de tolerância e dependência. Existem ainda outras adversidades, menos frequentes como: supressão da medula óssea, tumor, necrose hepática e renal (RANG et al., 2016).

O extrato metanólico do caule de *Tinospora crispa* possui atividade antinociceptiva em camundongos, sendo uma planta muito utilizada na medicina popular para o tratamento da dor (RAKIB et al., 2020). Outra planta com grande relevância etnofarmacológica é *Solanum lycocarpum* o extrato etanólico de seus

frutos possui atividade antinociceptiva (MORAIS et al., 2020).

Óleos essenciais extraídos de plantas que apresentarem atividade antinociceptiva (GONÇALVES et al., 2017; REIS SIMAS et al., 2019; OLIVEIRA DE VERAS et al., 2020), são um grande passo para o avanço científico e o isolamento de compostos corroboram na descoberta de novas moléculas que podem agir como antinociceptivos. Existem uma grande variedade de frutas cítricas e muitas são ricas em naringenina, um flavonóide com uma gama de propriedades farmacológicas, grande potencial para tratamento de dores (CHUNG et al., 2019). Outros flavonoides como o eriodictiol (DENG et al., 2020) são promissores nesta terapêutica.

Plantas da família Myrtaceae são muito utilizadas na medicina popular, e muitas espécies possuem comprovação científica em relação a atividade antinociceptiva. A cambucá (*P. edulis*), muito utilizada popularmente, possui atividade antinociceptiva: infusão de suas folhas apresentou resultados significativos em testes com camundongos (AZEVEDO et al., 2016), assim como extratos de diclorometano de flores e folhas de *Callistemon citrinus* (RADULOVIC et al., 2015) Existem também diversas plantas do gênero *Eugenia* que apresentam atividade antinociceptiva, como *E. puniceifolia* (BASTING et al., 2014), *E. jambolana* (SINGH et al., 2019) e *E. caryophyllata* (DANIEL et al., 2009).

### 3.6 INFLAMAÇÃO

Quando afetado por lesão ou patógeno, o organismo procura meios de reparar o problema através de um processo complexo, que envolve diversos componentes. O processo inflamatório é a forma de defesa do organismo que busca reparar lesões ou expulsar invasores indesejados, podendo ser infeccioso ou não. A sua forma de ação irá depender do que está ocasionando a inflamação (CHEN et al., 2018).

Na inflamação aguda, inicialmente ocorre o aumento do fluxo sanguíneo por dilatação dos vasos, para passagem de agentes que irão solucionar a lesão (proteínas plasmáticas e os leucócitos), seguida da segunda fase onde ocorre a liberação de citocinas. Os principais sintomas são vermelhidão, inchaço, dor e calor. O calor e a vermelhidão estão relacionados à dilatação para passagem do plasma, o

acúmulo de líquidos provoca o inchaço e substâncias como as citocinas causam a dor. Embora, necessário o processo inflamatório excessivo, pode provocar choque séptico (CHIU et al., 2012).

As células envolvidas na inflamação são os basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos, macrófagos, células dendríticas e epiteliais. Os eosinófilos estão envolvidos na infecção por helmintos e os basófilos de alérgenos e parasitas. Já o processo inflamatório sem patógeno se inicia com a liberação de mastócitos que liberam histamina e serotonina, o que permite a vasodilatação. As quimiosinas, agregam os neutrófilos, que liberam substâncias inflamatórias, atraindo os macrófagos que aumentam a liberação de prostaglandinas, leucotrienos e citocinas. Estas citocinas agregam os leucócitos, ao solucionar o problema, há o fim do processo inflamatório, permanecendo apenas as citocinas que estão envolvidas na cicatrização do tecido (VASCULARES; BECHARA; SZABÓ, 1926).

Anti-inflamatórios são os principais remédios utilizados para tratar os sintomas relacionados a inflamação como dores, febres e edemas. Entre os mais utilizados estão os AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais) como a indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, meloxicam e piroxicam conhecidos como analgésicos antipiréticos. Embora sejam diferentes, estes agem da mesma forma, através da inibição da COX (Ciclo-oxigenase), diminuindo a produção de prostaglandina, o que reduz a vasodilatação e o edema, afetando também as terminações nociceptivas, reduzindo assim tanto o processo inflamatório como a dor (RANG et al., 2016).

A COX – 1 é uma enzima constitutiva envolvida em diversas atividades, sendo expressa em uma grande quantidade de células humanas, já a COX-2 é uma enzima induzível, que tem sua expressão genica regulada por fatores de crescimento, citocinas e estresse mecânico. Presente em células inflamatórias, esta é importante na desagregação de plaquetas (MORITA, 2002).

Segundo HOUCHEM; STENSON; COHN (2000), por a COX-1 estar envolvida na citoproteção gástrica, muitos AINEs com ação principal na inibição desta não trazem prejuízos gástricos ao serem utilizados, ao contrário dos inibidores com ação principal na COX-2 (MORITA, 2002).

Embora eficientes, os AINEs de modo geral são um grande problema

principalmente em grupos de riscos: idosos, crianças e grávidas. Comumente este causam distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares e renais (RANG et al., 2016).

A realização de pesquisas, visando a potencial atividade de *E. ponliana*, é promissor, além de ser uma planta inédita, descrita há poucas décadas, existe uma variedade de plantas dessa família, desse gênero, assim como plantas com compostos semelhantes que possuem atividade anti-inflamatória, como *M. glazioviana* (PEREIRA et al., 2020), *Campomanesia adamantium* (VISCARDI et al., 2017) *E. brasiliensis* (PIETROVSKI et al., 2010), *E. candolleana* (GUIMARÃES et al., 2009) e *E. stipitata* (COSTA et al., 2020).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dessa dissertação estão apresentados na forma de artigo.

### **Óleo essencial de folhas de *Eugenia pohliana* DC. reduz a nocicepção e inflamação em camundongos**

Andreza Larissa do Nascimento<sup>1</sup>, Joyce Bezerra Guedes<sup>1</sup>, Wêndeo Kennedy Costa<sup>1</sup>, Bruno Oliveira de Veras<sup>3</sup>, Júlio César Ribeiro de Oliveira Farias de Aguiar<sup>2</sup>, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro<sup>2</sup>, Maria Tereza dos Santos Correia<sup>1</sup>, Thiago Henrique Napoleão<sup>1</sup>, Alisson Macário de Oliveira<sup>1</sup> e Márcia Vanusa da Silva<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco, Brasil.*

<sup>2</sup>*Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540, Recife, Pernambuco, Brasil.*

<sup>3</sup>*Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco, Brasil*

#### **Resumo**

*Eugenia pohliana* (Myrtaceae), embora utilizada na medicina popular por comunidades da Caatinga, não existem relatos que comprovem nenhuma atividade biológica. O presente estudo identificou pela primeira vez os componentes do Óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) e avaliou atividade antinociceptiva e antiinflamatória em modelo *in vivo* nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg. O óleo essencial (EO) foi obtido por hidrodestilação, e a análise feita por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas, atividade antinociceptiva avaliada pelos testes de contorções, movimento de cauda e formalina (dor neurogênica e inflamatória), teve o

mecanismo de nocicepção determinado utilizando naloxona. Atividade anti-inflamatória foi realizada pelo teste de edema e peritonite. Nos resultados foram encontrados (E)- $\beta$ -cariofileno (BCP) (15,56%),  $\delta$ -cadinene (11,24%) e  $\alpha$ -cadinol (10,89) como componentes majoritários. No teste de contorções houve diminuição das contorções em 42,95, 52,94 e 70,70%, no movimento de cauda aumento do tempo de latência em 86,6 – 69,1%, e no teste de formalina houve redução de dor neurogênica 61,7, 65,5 e 29,5% e dor inflamatória 64,8, 64,3 e 37,4%. O efeito antinociceptivo de OEEp ocorre por meio da ativação dos receptores opioides. Além, de atividade antinociceptiva e mecanismo, foi observada redução na inflamação de 74,9-81,4% no teste de edema de pata e inibição no influxo de leucócitos 51,86- 70,38% e neutrófilos 37,74-54,72% no teste de peritonite. Conclui-se que o OEEp apresenta propriedades farmacológicas antinociceptiva com ação do tipo opioide e anti-inflamatória e seu uso não causa danos hemolíticos ou comportamentais.

**Palavras-chave:** Caatinga,  $\beta$  (E)-cariofileno, antinociceptivo, anti-inflamatório.

## Introdução

A dor nociceptiva ocasionada por perturbações químicas, físicas ou patógenos é detectada por terminações periféricas, transmitidas até o sistema nervoso, através de estímulos, uma resposta do organismo que em diversos momentos é um fator debilitante a qualidade de vida (McParland et al., 2021). Enquanto a inflamação, a solução do sistema imunológico para resolver lesões e expulsar invasores (Matsuda et al., 2019). Está defesa do organismo, processo complexo, envolvendo diversas células e substâncias químicas, em casos persistentes pode ocasionar Doenças Inflamatórias Crônicas (DIC) (Hirano et al., 2021).

Um grande número de fármacos comumente, apresentam diversos efeitos adversos que variam de leve até incidentes graves. Um dos principais analgésicos, a morfina, pode promover depressão respiratória, constipação, náuseas, vômitos, tolerância e dependência (Azevedo Neto et al., 2020) enquanto os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como a indometacina, podem provocar reações cutâneas,

problemas gastrointestinais, renais e cardiovasculares (Wongrakpanich et al., 2018). Devido ocorrência dessas restrições, existe a necessidade de buscar medidas alternativas para o tratamento da dor e inflamação, e os produtos medicinais naturais, especialmente os provenientes de plantas, tem recebido grande destaque, por possuírem grande diversidade química, apresentando diversas características que ajudam no tratamento de doenças (Lee et al., 2021; Russo et al., 2021).

Os compostos químicos voláteis extraídos de plantas, tem grande relevância farmacêutica, sua composição varia conforme características do ambiente de desenvolvimento e crescimento da planta (Mondal et al., 2021). São descritas diversas atividades para óleos essenciais, anti-inflamatória (Han and Parker, 2017), antinociceptiva (Costa et al., 2020), antimicrobiana (Souza et al., 2021), leishmanicida (Nunes et al., 2021), larvicida (Silva et al., 2021), antifúngica (Kujur et al., 2021) antioxidante e antiprotozário (Sampaio et al., 2021) que incentivam a descoberta de metabolitos secundários com aplicação farmacológica (Jacoby et al., 2021).

A área fitogeográfica da Caatinga, exclusivamente brasileira, possui uma flora diversificada e com vastos relatos de propriedades farmacológicas, utilizadas na medicina popular por comunidades (Saraiva et al., 2015). A família Myrtaceae, amplamente distribuída no bioma Caatinga é fonte de óleos essenciais responsáveis por importantes benefícios associados à saúde (Macedo et al., 2021).

Um dos maiores gêneros da família Myrtaceae, compreende as *Eugenia* que engloba cerca de 1.000 espécies (Mazine et al., 2014), que apresentam propriedades antiviral (*E. dysenterica*) (Cecílio et al., 2012); antioxidante (*E. patrisii*) (Franco et al., 2021); gastroprotetora (*E. puniceifolia*) (Basting et al., 2014); citotóxica (*E. calycina*) (Sousa et al., 2015); antimicrobiana (*E. brejoensis*) (Bezerra Filho et al., 2020); atividade inseticida (*E. sulcata*) (Gonzalez et al., 2014); anti-inflamatória e antinociceptiva (*E. stipitata*) (Costa et al., 2020).

Para nosso conhecimento não há relatos de estudos químicos ou de atividades farmacológicas de preparações de *E. pohliana*, com isso nosso objetivo foi determinar pela primeira vez a composição química do óleo essencial de folhas, bem como as propriedades antinociceptiva e anti-inflamatórias motivadas pela ação de outras espécies do gênero utilizando modelos *in vivo*.

## **Materiais e métodos**

### Material vegetal

Folhas de *Eugenia pohliana* DC, registrado (A08E18B) no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) foram coletadas em junho de 2019 na Serra do Catimbau, no município de Buíque, Pernambuco, Brasil (8° 30' 57" S 37° 20' 59" O) uma região da Caatinga. A identificação botânica e um espécime de número 54.805 foi depositado no Herbário Professor Vasconcelos Sobrinho (PEUFR) do Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural do Pernambuco (UFRPE).

### Extração e composição química do óleo essencial

Para obtenção do óleo essencial de folhas de *E. pohliana* (OEEp), o material vegetal foi lavado, rapidamente seco, triturado e submetido ao método de hidrodestilação (600g, 4h). O óleo essencial (EO) obtido, foi pesado e calculado o rendimento em % (m/m) seguido de armazenamento em frasco escuro e imediatamente resfriado (-5°C) até o uso.

A identificação dos componentes químicos foi realizada através de comparação dos resultados obtidos através do teste de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas com resultados já existentes na literatura, especificamente na Biblioteca Espectral de Massa NIST08, biblioteca espectral de massa do sistema GC-MS, Wiley Registry<sup>TM</sup> da Relação Espectral de Massa 9a Edição e outros dados publicados (Adams, 2007)

As condições de operação, o (CG-MS) modelo Shimadzu GCMS-QP2010. Utilizou nitrogênio, como gás, do CG transportado por uma coluna capilar de sílica Rtx®-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), em uma taxa de fluxo de 1 L/min e pressão de entrada de 30 psi. e o MS foi otimizado da seguinte maneira: 70 eV, gás de extração (He) 13,6 mL.min<sup>-1</sup> e pressão de 53,5 KPa. Utilizando o seguinte programa de temperatura: 100 °C (3 min) a 310°C (3,5 °C/min).

## Animais

Os Camundongos Swiss utilizados pesavam entre 30 e 40g com idade entre 8 e 10 semanas, e foram obtidos do Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE). Sendo mantidos sob condições padrão ciclo claro/escuro de 12 horas, a  $22 \pm 2$  °C, com água ad libitum disponível. Os protocolos experimentais utilizados foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da UFPE protocolo nº 0070/2020. Os animais permaneceram em jejum por 4 horas antes de cada teste.

## Tratamentos utilizados

Solução salina (0,9%) empregada como controle negativo, foi aplicada via oral, uma hora antes, assim como o OEEp nas doses determinadas, diluído em solução salina (0,9%). O OEEp na avaliação do potencial hemolítico foi testado em diluição seriada em quintuplicata (156.25-5000 mg/mL), já nos testes de atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em doses de 25, 50 e 100 mg/kg. Para avaliação comportamental e investigação do mecanismo nociceptivo o OE foi utilizado apenas na concentração de 1000 mg/kg.

Administrados via intraperitoneal, trinta minutos antes, analgésico morfina (10 mg/kg) e anti-inflamatório indometacina (20 mg/kg), foram selecionadas como controle positivo por serem drogas padrão no tratamento da dor e inflamação, respectivamente. A morfina não foi utilizada nos testes de avaliação anti-inflamatória e a indometacina no teste de movimento de cauda, apenas nos outros testes de avaliação antinociceptiva. Os animais utilizados receberam ketamine 90 mg/kg/ip and xylazine 5 mg/kg/ip, seguido por deslocamento cervical, ao final dos testes.

## Potencial hemolítico

O potencial hemolítico foi determinado seguindo protocolo de Jimenez et al.

(2003). Foram utilizados eritrócitos de camundongos (2%), incubados em placas de 96 poços juntamente com diferentes concentrações de OEEp. Após um período de 30 min de incubação em temperatura ambiente, as amostras foram centrifugadas. A partir do sobrenadante coletado foi feita a dosagem da hemoglobina liberada em espectrofotômetro a 540 nm de absorbância.

#### Atividade antinociceptiva

Para avaliação da atividade antinociceptiva foram utilizados cento e catorze camundongos, separados em grupos, receberam seus respectivos tratamentos, em seguida os animais foram imobilizados e injetou-se agentes indutores de nocicepção 0,1mL/10g de ácido acético via intraperitoneal (0,85% v/v - Teste de contorção abdominal) e 20µL de formalina na superfície dorsal da pata traseira direita (2,5%, v/v - teste da formalina). Dois litros de água destilada aquecida ( $55 \pm 1$  ° C), foram necessárias para o teste de movimento de cauda.

A determinação do mecanismo de ação do OEEp foi realizada com naloxona (2 mg/kg) antagonista não-seletivo do receptor de opioides.

#### Teste de contorção abdominal

O modelo de contorção abdominal, muito utilizado para determinar atividade antinociceptiva de plantas foi realizado segundo Oliveira et al. (2018). Trinta e seis animais, separados de maneira igual, com base no peso em seis gaiolas (n=6). Individualmente foram imobilizados e receberam ácido acético. Com auxílio de um cronômetro observados durante 5 minutos e nos 10min seguintes, foram registradas a quantidade de contorções realizadas por cada animal.

#### Movimento de cauda

Para a realização do teste de movimento de cauda seguindo os protocolos de

Khatun et al. (2015), os animais tiveram suas caudas imersas em recipiente de vidro, com água destilada ( $55 \pm 1$  ° C). Os trinta animais que apresentaram reflexo de retirada antes de 5 s, foram divididos em cinco grupos com base no peso (n=6). Após vinte e quatro seguido da administrados os tratamentos, novamente o mesmo procedimento foi realizado nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min. Com cronômetro foi registrado o tempo que o animal levou para realizar ação de reflexo (movimento da cauda), ocasionada pelo calor, limitado a 20 s.

#### Teste da formalina

Seguindo protocolo de Hunskaar and Hole (1987) trinta e seis animais foram separados de maneira igual, com base no peso em seis gaiolas (n=6). Imobilizados individualmente, receberam formalina. A formalina causa nocicepção no local de aplicação, induzindo o animal a lambar a área. A quantidade de tempo gasto pelo animal reagindo ao local de aplicação foi contabilizada durante dois momentos (I:0-5min/II:15-30 min). A primeira fase é uma fase de dor neurogênica, causada por danos de nervos periféricos e a segunda, uma fase de dor inflamatória, dor mediada por citocinas.

#### Investigação de mecanismos de atividade antinociceptiva

Doze camundongos separados de maneira igual, com base no peso em duas gaiolas (n=6), receberam naloxona 30min após aplicação dos respectivos tratamentos. Observados por 30min, seguido do teste da formalina descrito no item 2.6.3.

#### Atividade anti-inflamatória

Para avaliação da atividade anti-inflamatória foram usados sessenta camundongos Swiss. Trinta animais, para cada teste, separados de maneira igual,

com base no peso em cinco gaiolas de polietileno (n=6), cada grupo recebeu seus respectivos tratamentos e o tempo necessário foi aguardado para aplicação de 15 µL de carragenina a 2% (Edema de pata) que causa inflamação e consequentemente dilatação dos vasos, ocorrendo um aumento de tamanho no local de aplicação e carragenina a 1% (Peritonite) via intraperitoneal, induzindo a liberação de mediadores da inflamação na região.

#### Edema de pata induzido por carragenina

Segundo Winter et al. (1962), para avaliação anti-inflamatória a partir do edema de pata foi necessário determinar a variação média do volume da pata (%) medida com pletismômetro, durante um período pré-determinado (0, 60, 120, 180 e 240 min). O pletismômetro foi utilizado para medir o volume basal das patas, seguido dos tratamentos e da carragenina. Para os resultados foi utilizada a fórmula: (Alteração percentual (%) = ((Volume final da pata - Volume inicial da pata))/(Volume inicial da pata) × 100).

#### Peritonite

Segundo Oliveira et al. (2016), após a carragenina 1% os camundongos foram colocados em gaiolas por 240min. Para realização da contagem, 2 ml de PBS heparinizado, foram injetados na região peritoneal, os exsudatos da lavagem peritoneal dos trinta animais foram coletados e determinou-se a quantidade de leucócitos em porcentagem, utilizando analisador automático de contagem de células.

#### Avaliação comportamental

Para avaliação comportamental foram usados trinta e seis camundongos Swiss. Dezoito animais para cada teste, separados de maneira igual, com base no

peso em três gaiolas de polietileno (n=6). Antes da realização dos testes os animais receberam seus respectivos tratamentos e o tempo necessário foi aguardado.

#### Campo aberto

Seguindo os protocolos de Archer. (1973), os dezoito animais foram colocados individualmente por 5min em uma caixa, dividida em quadrados iguais, onde foi monitorado seu comportamento. Quantas vezes cruzavam os quadrados e autolimpeza.

#### Labirinto em cruz elevado

Diversas substâncias embora eficientes causam ansiedade quando ingeridas, o protocolo descrito por Kraeuter et al. (2019), permite determinar o nível de ansiedade de um animal submetido a uma plataforma central durante 5 minutos. Dezoito camundongos, individualmente foram colocados na plataforma e através do registro do número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e fechados, foi possível determinar o índice de ansiedade do animal, utilizando a seguinte equação:  $IA = 1 - \left[ \frac{\text{tempo gasto nos braços abertos}}{\text{tempo total no labirinto}} + \frac{\text{número de entradas de braço aberto}}{\text{total de entradas no labirinto}} \right] / 2$ , quanto mais próximo de 1 o valor, mais ansioso estava o animal durante o teste.

#### Análises estatísticas

A análise dos dados obtidos foi realizada no GraphPad Prism® versão 8.0 e expressos em valores médios com desvio padrão ( $\pm$  DP). Usando análise de variância unidirecional (ANOVA) foram calculadas as diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,001$ ) seguidas pelo teste de Bonferroni ou Dunnett's (quando necessário).

## Resultados e discussão

### Caracterização química

Os componentes químicos e seus respectivos índices de Retenção (IR) e quantidades relativas de OE extraído de folhas de *E. pohliana*, são mostradas na (Tabela 1). O OEEp, apresentou coloração amarelada e a partir da caracterização química, foi evidenciado um total de 38 compostos, integralizando 98.73% do total. Este é o primeiro relato de composição química para este óleo destacando os componentes majoritários como sesquiterpeno: (E)- $\beta$ -cariofileno (15,56%),  $\delta$ -cadinene (11,24%), e  $\alpha$ -cadinol (10,89%).

Tabela 1 - Composição química do óleo essencial obtido das folhas de *E. pohliana* (OEEp).

Compone	RI <sup>a</sup>	RI <sup>b</sup>	%	Compone	RI <sup>a</sup>	RI <sup>b</sup>	%
$\alpha$ -pinene	931	932	0.34	$\gamma$ -cadinene	1515	1513	3.37
$\beta$ -pinene	973	974	0.67	$\delta$ -cadinene	1526	1522	11.24
Limonene	1027	1024	0.06	trans-cadina-1,4-diene	1534	1533	0.13
$\delta$ -elemene	1337	1335	3.19	$\alpha$ -cadinene	1539	1537	1.02
$\alpha$ -cubebene	1349	1348	0.11	$\alpha$ -Calacorene	1544	1544	0.70
$\alpha$ -ylangene	1371	1373	0.25	Elemol	1550	1548	0.12
$\alpha$ -copaene	1375	1374	0.62	Germacrene B	1558	1559	0.52
$\beta$ -elemene	1392	1389	3.06	Palustrol	1568	1567	0.78
$\alpha$ -gurjunene	1410	1409	1.73	Spathulenol	1578	1577	1.69
$\beta$ - (E) -cariofileno	1421	1417	12.56	Globulol	1585	1590	2.57
$\alpha$ -humulene	1454	1452	3.09	Guaiol	1593	1600	2.41

Allo-aromadendrene	1461	1458	1.50	Ledol	1604	1602	1.48
trans-candina-1(6),4-diene	1474	1475	1.63	1,10-di-epi-cubenol	1616	1618	0.74
$\gamma$ -muurolene	1477	1478	1.34	1-epi-cubenol	1629	1627	1.53
$\alpha$ -amorphene	1481	1483	4.51	tau.-Muurolol	1645	1644	10.81
$\beta$ -selinene	1487	1489	1.36	$\alpha$ -cadinol	1659	1652	10.89
Bicyclogermacrene	1498	1500	8.13	Shyobunol	1692	1700	0.10
$\alpha$ -pinene	931	932	0.34	eudesm-7(11)-en-4- $\alpha$ -ol	1697	1700	0.10
$\beta$ -pinene	973	974	0.67	$\gamma$ -cadinene	1515	1513	3.37
<b>Total</b>							<b>98.73</b>

RI<sup>a</sup>= Taxa de retenção determinada; RI<sup>b</sup>= Literatura especializada do índice de retenção; % = área de composto em relação ao OEEp.

A presença de (E)- $\beta$ -cariofileno (BCP), um sesquiterpeno bicíclico odorífero, é comum em plantas desta família sendo relatado como componente em espécies de *E. brejoensis* (Santana et al., 2020), *E. caryophyllata* (Wang et al., 2021), *E. uniflora* (Mesquita et al., 2017), *E. calycina* (Silva et al., 2021; Sousa et al., 2015), *E. brasiliensis* (Silva et al., 2019), *E. pyriformis* (Durazzini et al., 2019), *E. dysenterica* (Silva et al., 2018), *E. sulcata* (Gonzalez et al., 2014) e *E. egensis* (Silva et al., 2017).

O BCP, é um fitocanabinoide, atua como ligante do receptor canabinoide-2 (CB-2) (Gertsch et al., 2008), parte do sistema endocanabinoide, amplamente envolvido na sinalização celular (Meccariello et al., 2020). Este receptor produzido em sistemas periféricos, como o sistema imunológico, quando ativado inibe mediadores da inflamação contribuindo para alívio da dor e inflamação (Maayah et al., 2020). Compostos que interagem com sistema endocanabinoide de modo em geral, tem se mostrado promissor para o tratamento de diversas enfermidades (Shah et al., 2021).

BCP apresenta diversas atividades biológicas comprovadas, tais como:

antimicrobiano contra *Staphylococcus mutans* (Yoo and Jwa., 2018), eficaz no tratamento de infecções por herpes (Astani et al., 2011), cicatrização de feridas (Koyama et al., 2019), anti-inflamatório (Brito et al., 2019) e tem efeito protetor contra lesão de isquêmica cerebral (Chang et al., 2013).

Outro composto presente na composição de OEEp foi o  $\delta$ -cadinene, existente no óleo de *E. caryophyllata* (Wang et al., 2021) e *E. brasiliensis* (Silva et al., 2019). O OE de *E. caryophyllata* apresenta atividade antinoceceptiva e anti-inflamatória (Taher et al., 2015). Não existem teste com óleo de *E. brasiliensis* para tais atividades, apenas com extrato hidroalcoólico, que apresentou resultados significativos (Borges et al., 2018). Quando isolado o  $\delta$ -cadinene apresentou atividade acaricida contra *Psoroptes cuniculi* (Guo et al., 2017).

Já o sesquiterpeno oxigenado,  $\alpha$ -cadinol é um termiticida (Morikawa et al., 2014) relatado na composição de *E. brejoensis* (Mendes et al. 2018) e *E. pyriformis* (Durazzini et al., 2019), até o momento não há relatos de atividade antinoceceptiva e anti-inflamatória para estas espécies, mas são descritas outras atividades farmacológicas, como antimicrobiano (Bezerra Filho et al., 2020; Souza et al., 2021). Outras espécies da família Myrtaceae com atividade biológica possuem  $\alpha$ -cadinol como *Myrcia tomentosa* (Sa et al., 2017), *Eucalyptus occidentalis* (Bande-Borujeni et al., 2018) e *Plinia trunciflora* (Lago et al., 2011).

## Hemólise

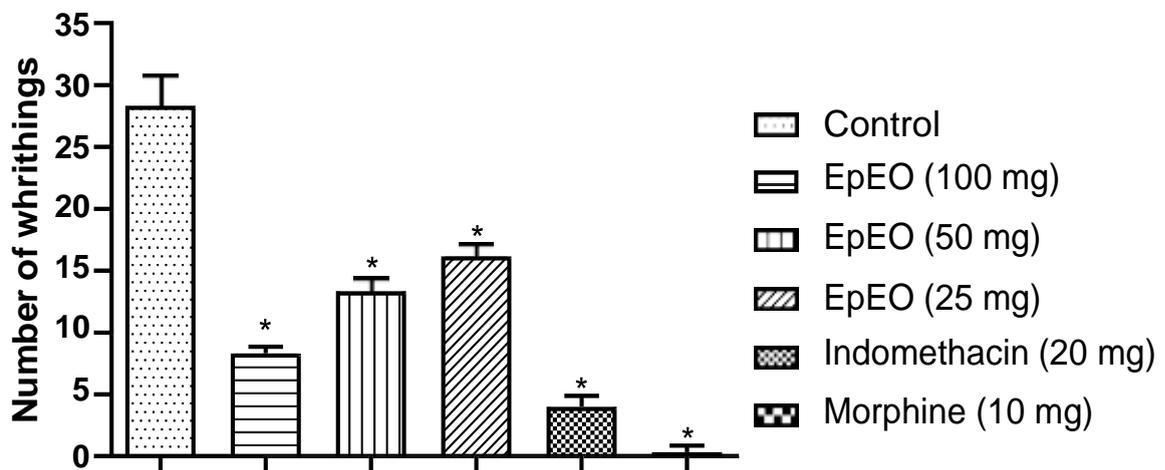
A hemólise ocorre de modo geral pela lise de eritrócitos, permitindo eventos que ocasionam a anemia hemolítica, diversas substâncias podem induzir hemólise, tornando esse teste de extrema importância (Barros et al., 2016). Assim, em nossos resultados as taxas de hemólise variaram na faixa entre 0,74 e 2,2% nas concentrações testadas (156,25-5.000mg/mL). Esses dados, expressam uma baixa toxicidade, por não apresentar atividade hemolítica expressiva (Jimenez et al., 2003).

## Atividade antinociceptiva

### Teste de contorção abdominal

O modelo de contorção induzida pelo ácido acético apesar de não específico é um teste simples e sensível, sendo padrão para avaliação de candidatos a fármacos de ação antinociceptiva (Hunskar and Hole. 1987). O OEEp foi capaz de reduzir em 42,95, 52,94 e 70,70% das contorções em animais tratados nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg, respectivamente. As drogas padrão, morfina e indometacina, promoveram uma redução de 98,83 e 85,88% respectivamente, quando comparados ao grupo controle Figura 2.

Figura 2 - Efeito do óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) na contorção abdominal induzida por ácido acético



OEEp: óleo essencial de *E. pohliana*. Os valores representam a média  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,001$  em comparação com o controle, ANOVA unilateral seguida pelo teste de Dunnett.

O gênero *Eugenia* tem apresentado resultados positivos em testes de contorções induzidas por ácido acético, por exemplo, o extrato metanólico de folhas de *E. uniflora* demonstrou 60% e 74% de redução de contorções nas concentrações de 100 e 200 mg/kg respectivamente.

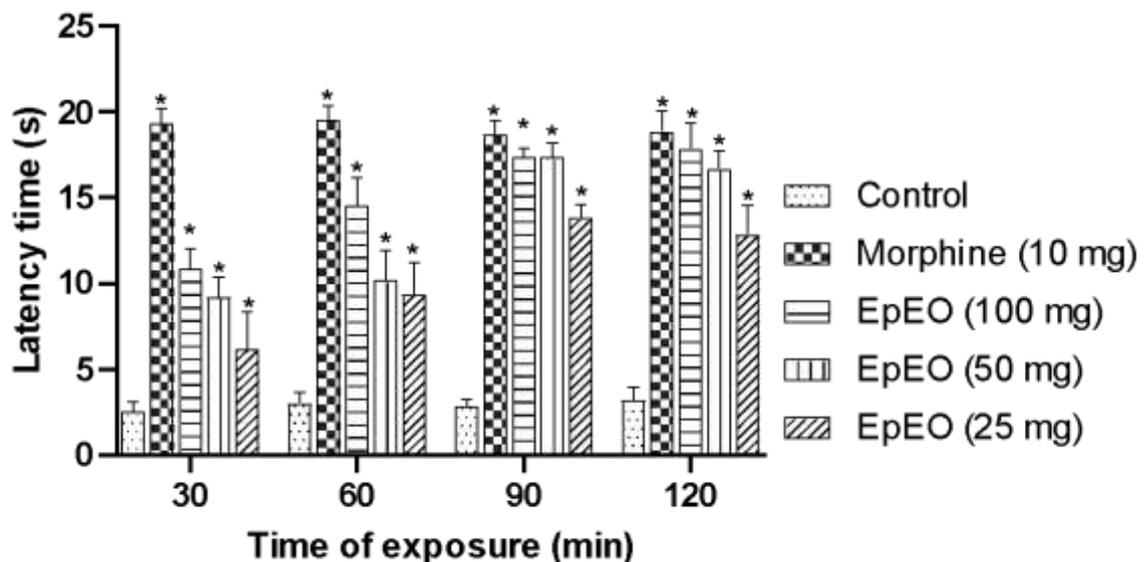
O OE das folhas de *E. caryophyllata*, inibiu significativamente contorções

abdominais em camundongos, induzidas por ácido acético em 89,6% na concentração de 100 mg / kg (Taher et al., 2015) e apresentando em sua composição química o majoritário BCP (Wang et al., 2021), este responsável por ativar receptores CB-2, envolvido na transdução da dor (Valenzano et al., 2005).

#### Movimento de cauda

O teste de movimento de cauda é um teste altamente sensível a drogas opioides, sendo ideal para avaliação de fármacos que atuam sobre o sistema nervoso central (Oliveira et al., 2018; Khatun et al., 2015). O OEEp promoveu maior ação analgésica após 90 minutos de administração com aumento do tempo de latência em 86,6 – 69,1% Figura 3.

Figura 3 - Efeito do óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) no ensaio de imersão na cauda.



Os valores representam a média  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,001$  em comparação com o controle, ANOVA unilateral seguida pelo teste de Dunnett.

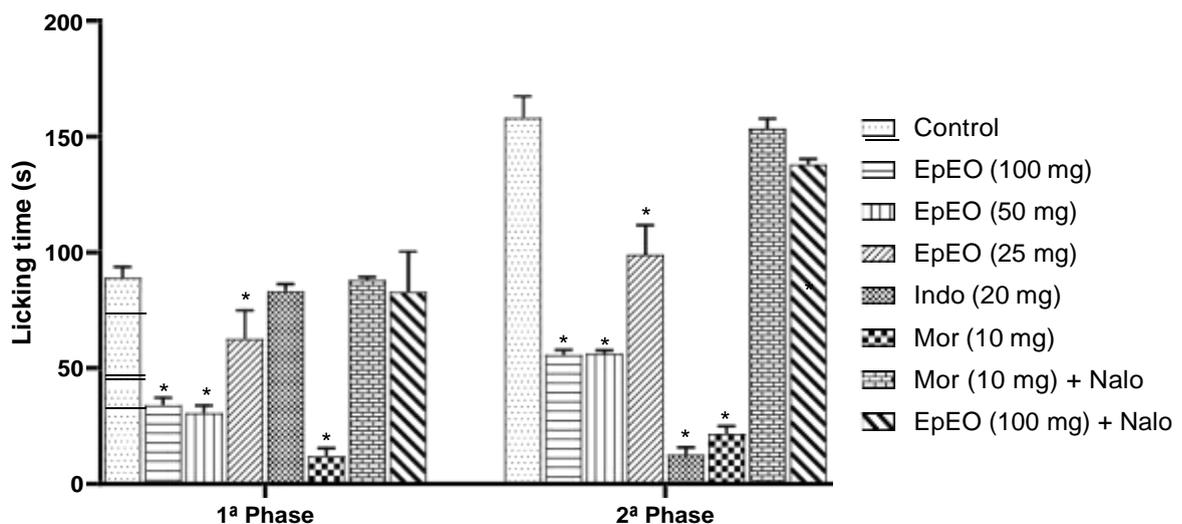
Os tratamentos com 100 mg/kg de OEEp ou morfina apresentaram ação antinociceptiva acima de 50% em todos os tempos avaliados. Esses resultados podem indicar que OEEp apresenta efeito analgésico por via central, semelhante à

morfina (Kotlinska et al., 2013).

### Teste da formalina e Investigação de mecanismos de atividade antinociceptiva

No teste de nocicepção induzido por formalina, o OEEp revelou ação antinociceptiva em todas as doses e em ambas as fases do teste. Uma redução significativa ( $p < 0.001$ ) no tempo gasto lambendo a pata foi de 61,7, 65,5 e 29,5% na primeira fase (dor neurogênica) e em 64,8, 64,3 e 37,4% na segunda fase (dor inflamatória) nas doses de 100, 50 e 25 mg/kg respectivamente quando comparados ao controle Figura 4. A morfina, medicamento padrão, reduziu o tempo de lambida em ambas as fases (86,5-86,3%), enquanto a indometacina foi efetiva apenas na segunda fase do teste (92%), quando comparado ao controle.

Figura 4 - Efeito do óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) em ambas as fases do ensaio de formalina.



Os valores representam a média  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,001$  em comparação com o controle, ANOVA unilateral seguida pelo teste de Dunnett.

O OE das folhas *E. candolleana*, inibiu o tempo de lambidas após injeção de formalina até 55,65% na primeira fase, no entanto, os resultados foram mais significativos na segunda fase com inibição de até 96,7% na dose 100 mg/kg

(Guimarães et al., 2009), na literatura BCP está entre os compostos majoritários desta espécie (Neves et al., 2017). Santos et al. (2020) reportaram que extrato acetona de frutos de *Myrciaria floribunda* reduziram em até 86,52% no tratamento com 100 mg/kg na primeira fase e 82,58% na segunda. Análise química realizada com OE das cascas dos frutos de *M. floribunda* apresentaram BCP e  $\delta$ -cadinene como compostos majoritários desta espécie (Barbosa et al., 2020).

O BCP isolado apresentou resposta significativa na dor inflamatória, realizado no teste da formalina, no entanto não apresentou nenhum efeito de tratamento na dor neurogênica (Klauke et al., 2014), os resultados significativos na fase de dor inflamatória do OEEp, podem ter como precursor o BCP.

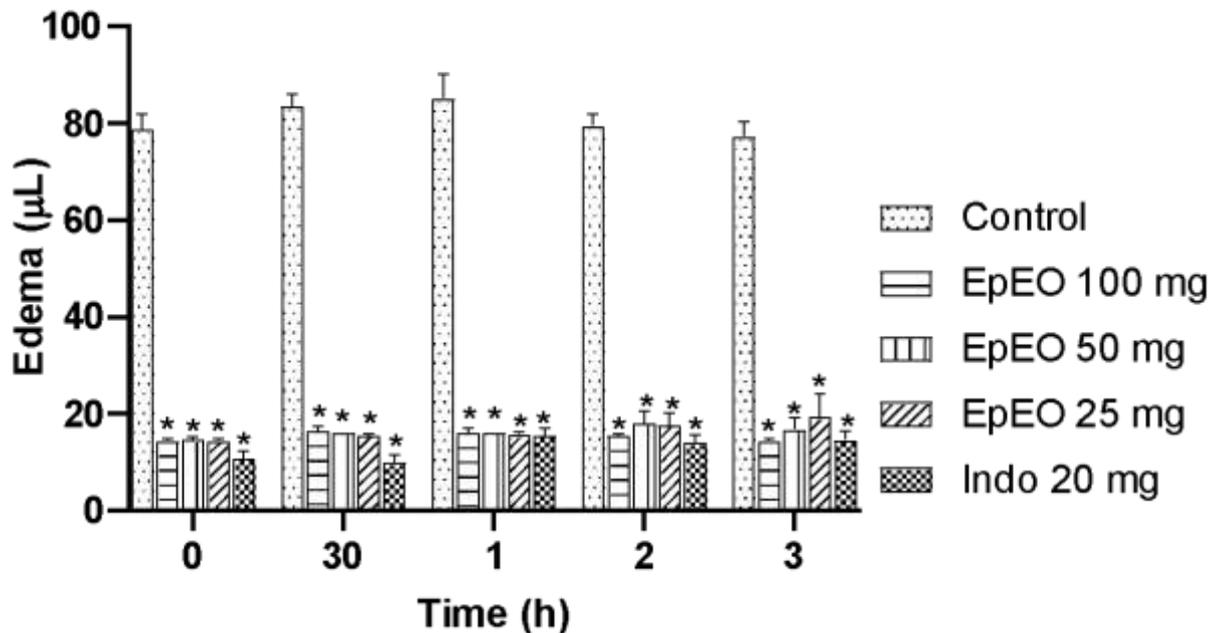
Para investigação do mecanismo de ação, da atividade antinociceptiva por meio do teste de formalina, realizamos o pré-tratamento com naloxona, antagonista não seletivo do receptor opioide, seguido do tratamento com OEEp 100 mg/kg ou morfina. A ação de OEEp foi inibida em quase a totalidade, assim como a morfina nas duas fases do teste da formalina (Figura 3). Esses resultados sugerem que o efeito antinociceptivo de OEEp ocorre por meio da ativação dos receptores opioides (Lewanowitsch et al., 2006), como foi sugerido no teste de movimento de cauda.

#### Atividade anti-inflamatória

##### Edema de pata induzido por carragenina

Como relatado anteriormente, não há estudos de atividades biológicas para a *E. pohliana*, entretanto baseado em evidências de ação anti-inflamatória do gênero *Eugenia*, decidimos investigar o potencial anti-inflamatório, utilizando o teste de edema de pata para triar esse possível efeito. O OEEp reduziu em 74,9-81,4% o edema de pata induzido por carragenina, enquanto a indometacina inibiu em 81,1% no tempo de 3h em comparação ao controle (Figura 5). A atividade do OEEp e da Indometacina se mantiveram constante até o final do tempo de teste.

Figura 5 - Respostas de diferentes concentrações de óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) ao edema de pata induzido por carragenina.



Os valores representam a média  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,001$  em comparação com o controle, ANOVA unilateral seguida pelo teste de Dunnett.

Similarmente Costa et al., (2020), descreveram que um OE de *E. stiptata*, apresentou efeito anti-inflamatório no edema de pata, reduzindo até 96,94% no tratamento com 250 mg/kg, sendo encontrado o BCP em sua caracterização química. Segundo Sobeh et al. (2019) o teste de edema de pata com o extrato metanoico de folhas de *E. uniflora*, reduziu o edema em 32%, neste estudo foi determinado o potencial de inibição em Ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), resultados apresentados foram significativos, com valores de IC<sub>50</sub> de 5,63 µg/mL para COX-1 e 0,18 µg/mL para COX-2.

A inibição destas enzimas impede a produção de substâncias inflamatórias, meio de ação dos anti-inflamatórios AINES (Trinh et al., 2021). Existem relatos que o BCP é um dos compostos químicos voláteis majoritários extraídos de *E. uniflora* (Mesquita et al., 2017), assim como da Myrtaceae, *M. tenella* que reduziu o edema de pata em camundongos 56 e 89% nas doses de 50 e 100 mg kg<sup>-1</sup>, apresentando valores significativos na inibição de COX-1 (IC<sub>50</sub> de 41,88) e COX-2 (IC<sub>50</sub> 244,1 µg / mL) (Gonçalves et al., 2021).

## Peritonite

Após a confirmação de possível ação anti-inflamatória pelo teste edematogênico escolhemos o teste de peritonite induzido por carragenina como modelo de inflamação aguda. A administração oral de OEEp, promoveu uma redução significativa ( $p < 0.001$ ) doses de 51,86-70,38 e 37,74-54,72 no influxo de leucócitos e neutrófilos, respectivamente, em todas as doses testadas. A indometacina inibiu 79.01% da migração dos leucócitos e 71.69% de neutrófilos Tabela 2.

Tabela 2 - Efeito do óleo essencial de *E. pohliana* (OEEp) na migração de leucócitos e migração de neutrófilos na exsudação peritoneal em induzida por carragenina.

Tratamentos	Dose (mg/kg)	Leucócitos ( $10^5$ /ml)	Inibição (%)	Neutrófilos ( $10^5$ /ml)	Inibição (%)
Controle	-	8.1±0.9	-	5.3±0.5	-
Indometacina	20 mg/kg	1.7±0.6*	79.01	1.5±0.3*	71.69
OEEp	100 mg/kg	2.4±0.6*	70,38	2.4±0.3*	54,72
	50 mg/kg	3.2±0.5*	60,50	2.7±0.3*	49,06
	25 mg/kg	3.9±0.5*	51,86	3.3±0.2*	37,74

Os valores representam a média ± SEM. \*  $p < 0,001$  em comparação com o controle, ANOVA unilateral seguida pelo teste de Dunnett.

Lazarini et al. (2020) firma, que o tratamento oral com extrato etanólico das frutas de *E. selloi* promoveu diminuição de neutrófilos em 58% e 70%, nas concentrações de 3 e 10 mg / kg, respectivamente. Já os animais que receberam o controle positivo (dexametasona) tiveram uma inibição de inibiu 74% dos neutrófilos. Um extrato metanólico de folhas de *E. uniflora* (100 mg / kg), reduziu o número de leucócitos para  $4,84 \pm 1,97 \times 10^6$  mL comparado com os animais não tratados  $10,04 \pm 2,64 \times 10^6$  mL (Sobeh et al., 2019).

O BCP, principal composto do OEEp, apresentou resultados significativos, reduzindo a migração peritoneal de neutrófilos em concentração de 100  $\mu$ L (Brito et al., 2019), estes efeitos podem estar relacionados com sua capacidade de ativação dos receptores CB-2, testes com o isolado em camundongos sem a presença de receptores, não apresentaram resposta inflamatória (Gertsch et al., 2008).

## Avaliação comportamental

### Campo aberto e Labirinto em cruz elevado

De modo geral agentes analgésicos apresentam como efeitos colaterais ação direta no sistema nervoso central (CNS). Para isso, ensaiamos os testes de campo aberto e labirinto em cruz elevado (LCE), padrão para medir ansiedade, sedação e atividade não apenas de roedores, mas de diversos animais (Prut and Belzung, 2003). A inatividade do comportamento exploratório por parte do animal, dá indícios de que a substância testada apresenta uma atividade sedativa e depressora (File and Wardill, 1975; Mujumdar et al., 2000).

Assim, a fim de investigarmos a ocorrência deste possível efeito no tratamento com OEEp, ensaiamos o teste de campo aberto e de LCE adotando a dose 1,000 mg/kg, ou seja, 10 x maior que a dose terapêutica utilizada em nossos testes farmacológicos. O tratamento utilizando OEEp no teste de campo aberto não teve resultados significativos de cruzamento dos quadrados ( $20 \pm 2$ ) e autolimpeza ( $58 \pm 12$ ). O controle apresentou cruzamento dos quadrados  $25 \pm 3$  e autolimpeza  $75 \pm 7$ .

No teste de LCE, o tratamento com OEEp não promoveu características de ansiedade apresentando índice de ansiedade de 0.54, ou seja, significativo quando comparado ao controle (0.41). Assim, nossos resultados, revelaram que a atividade exploratória, não foram afetadas pelo tratamento com OEEp.

## **Conclusão**

O OEEp não apresentou alterações comportamentais e seu potencial hemolítico não foi significativo. OE apresentou atividade biológica inibindo a dor e inflamação. Atividade antinociceptiva segundo os resultados tem mecanismo de ação pela via opioide, mesma via da morfina. Com base nos seus compostos e relatos na literatura, a presença do BCP, como majoritário, pode ser o precursor de sua atividade no alívio da dor inflamatória e inflamação, por ser um ligante do CB-2, que atua na regulação dos mediadores da inflamação.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro e bolsas de pesquisa (DMAFN, THN, MTSC). Agradecemos também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código Financeiro 001) e à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro.

## Referências

- Adams, R.P., **Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry**, 4th Edition. Allured Publ. Corp, Illinois, 2007.
- Archer, J., Tests for emotionality in rats and mice: A review. **Anim. Behav.** v. 21, 205–235, 1973. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(73\)80065-X](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(73)80065-X).
- Astani, A., Reichling, J., Schnitzler, P., Screening for Antiviral Activities of Isolated Compounds from Essential Oils. **Evidence-Based Complement. Altern. Med.** v. 2011, 1–8, 2011. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep187>.
- Azevedo Neto, J., Costanzini, A., Giorgio, R., Lambert, D.G., Ruzza, C., Calò, G., Biased versus Partial Agonism in the Search for Safer Opioid Analgesics. **Molecules**.v.25, 3870, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25173870>.
- Bande-Borujeni, S., Zandi-Sohani, N., Ramezani, L., Chemical composition and bioactivity of essential oil from *Eucalyptus occidentalis* leaves against two stored product pests. **Int. J. Trop. Insect Sci.** v.38, 216–223, 2018. <https://doi.org/10.1017/S1742758418000085>.
- Barbosa, D.C.S., Holanda, V.N., Assis, C.R.D., Aguiar, J.C.R.O.F, Nascimento, P.H., Silva, W.V., Navarro, D.M.A.F., Silva, M.V., Lima, V.L.M.,Correia, M.T.S., Chemical composition and acetylcholinesterase inhibitory potential, in silico, of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg fruit peel essential oil. **Ind. Crops Prod.** v.151, 112372, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112372>.
- Barros, F.J., Costa, R.J.O., Cesário, F.R.A.S., Rodrigues, L.B., Costa, J.G.M., Coutinho, H.D.M., Galvao, H.B.F., Menezes, I.R.A., Activity of essential oils of *Piper aduncum* and *Cinnamomum zeylanicum* by evaluating osmotic and morphologic fragility of erythrocytes. **Eur. J. Integr. Med.** v.8, 505–512, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2016.02.011>.
- Basting, R.T., Nishijima, C.M., Lopes, J.A., Santos, R.C., Périco, L.L., Laufer, S., Bauer, S., Costa, M.F., Santos, L.C., Rocha, L.R.M., Vilegas, W., Santos, A.R.S., Santos, C., Hiruma-Lima, C.A., Antinociceptive, anti-inflammatory and gastroprotective effects of a hydroalcoholic extract from the leaves of *Eugenia punicifolia* (Kunth) DC. in rodents. **J. Ethnopharmacol.** v.157, 257–67, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.041>.
- Bezerra Filho, C.M., Silva, L.C.N., Silva, M.V., Løbner-Olesen, A., Struve, C., Krogfelt, K.A., Correia, M.T.S., Oliva, M.L.V., Antimicrobial and Antivirulence Action of *Eugenia brejoensis* Essential Oil *in vitro* and *in vivo* Invertebrate Models. **Front. Microbiol.** v.11, 424, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00424>.
- Brito, L.F., Oliveira, H.B.M., Neves Selis, N., Souza, C.L.S., Júnior, M.N.S., Souza, E.P., Silva, L.S.C. da, Souza Nascimento, F., Amorim, A.T., Campos, G.B., Oliveira, M.V., Yatsuda, R., Timenetsky, J., Marques, L.M., Anti-inflammatory activity of  $\beta$ -caryophyllene combined with docosahexaenoic acid in a model of sepsis induced by

*Staphylococcus aureus* in mice. **J. Sci. Food Agric.** v.99, 5870–5880, 2019. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9861>.

Borges, L.C., Negrão-Neto, R., Pamplona, S., Fernandes, L., Barros, M., Fontes-Júnior, E., Maia, C., Silva, C.Y.Y, Silva, M.N., Anti-inflammatory and antinociceptive studies of hydroalcoholic extract from the leaves of *phyllanthus brasiliensis* (Aubl.) Poir. and isolation of 5-O- $\beta$ -D-Glucopyranosyljusticidin B and six other lignans. **Molecules** v.23, 1-15, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23040941>.

Cecílio, A.B., Faria, D.B., Oliveira, P.C., Caldas, S., Oliveira, D.A., Sobral, M.E.G., Duarte, M.G.R., Moreira, C.P.S., Silva, C.G., Almeida, V.L., Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. **J. Ethnopharmacol.** v.141, 975–981, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.031>.

Chang, H.-J., Kim, J.-M., Lee, J.-C., Kim, W.-K., Chun, H.S., Protective Effect of  $\beta$ -Caryophyllene, a Natural Bicyclic Sesquiterpene, Against Cerebral Ischemic Injury. **J. Med. Food.** v. 16, 471–480, 2013. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2283>.

Costa, W.K., Oliveira, J.R.S., Oliveira, A.M., Santos, I.B.S., Cunha, R.X., Freitas, A.F.S., Silva, J.W.L.M., Silva, V.B.G., Aguiar, J.C.R.O.F., Silva, A.G., Navarro, D.M.A.F., Lima, V.L.M., Silva, M.V., Essential oil from *Eugenia stipitata* McVaugh leaves has antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities without showing toxicity in mice. **Ind. Crops Prod.** v.144, 112059, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112059>.

Cunha, F.A.B., Waczuk, E.P., Duarte, A.E., Barros, L.M., Elekofehinti, O.O., Matias, E.F.F., Costa, J.G.M., Sanmi, A.A., Boligon, A.A., Rocha, J.B.T., Souza, D.O., Posser, T., Coutinho, H.D.M., Franco, J.L., Kamdem, J.P., Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. **Biomed. Pharmacother.** v.84, 614–621, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>.

Durazzini, A.M.S., Machado, C.H.M., Fernandes, C.C., Miranda, M., Chemical Composition and Effect of Hydrodistillation Times on the Yield of Essential Oil from *Eugenia pyriformis* Leaves. **Orbital Electron. J. Chem.** v.11, 334–338, 2019. <https://doi.org/10.17807/orbital.v11i5.1221>.

File, S.E., Wardill, A.G., Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. **Psychopharmacologia** v.44, 53–59, 1975. <https://doi.org/10.1007/BF00421184>.

Franco, C.J.P., Ferreira, O.O., Moraes, Â.A. B.M, Varela, E.L.P., Nascimento, L.D., Percário, S., Oliveira, M.S., Andrade, E.H.A., Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils from *Eugenia patrisii* Vahl, *E. punicifolia* (Kunth) DC., and *Myrcia tomentosa* (Aubl.) DC., Leaf of Family Myrtaceae. **Molecules** v.26, 3292, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26113292>.

Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.-Z., Xie, X.-Q., Altmann, K.-H., Karsak, M., Zimmer, A., Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v.105, 9099–9104, 2008. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803601105>.

Gonçalves, G.M., Martins, V.C., Costa, A.R.H., Fernandes, T.F.C., Pacheco, S., Gama, P.E., Souza, M. C., Godoy, R.L.O., Laureano-Melo, R., Côrtes, W. S., Carvalho, M.G., Marinho, B.G., Essential oil of *Myrciaria tenella* (DC.) O. Berg: effects of distillation time on its chemical composition and evaluation of its anti-inflammatory and antinociceptive effects. **J. Essent. Oil Res.** v. 33, 394-409, 2021. <https://doi.org/10.1080/10412905.2021.1899993>.

Gonzalez, M.S., Lima, B.G., Oliveira, A.F.R., Nunes, D.D., Fernandes, C.P., Santos, M.G., Tietbohl, L.A.C., Mello, C.B., Rocha, L., Feder, D., Effects of essential oil from leaves of *Eugenia sulcata* on the development of agricultural pest insects. **Rev. Bras. Farmacogn.** v. 24, 413–418, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.05.003>.

Guimarães, A.G., Melo, M.S., Bonfim, R.R., Passos, L.O., Machado, S.M.F., Ribeiro, A.S., Sobral, M., Thomazzi, S.M., Quintans-Júnior, L.J., Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Eugenia candolleana* DC., Myrtaceae, on mice. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.19, 883–887, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000600016>.

Guo, X., Shang, X., Li, B., Zhou, X.Z., Wen, H., Zhang, J., Acaricidal activities of the essential oil from *Rhododendron nivale* Hook. f. and its main compound,  $\delta$ -cadinene against *Psoroptes cuniculi*. **Vet. Parasitol.** v.236, 51–54, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.028>.

Han, X., Parker, T.L., Anti-inflammatory activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil in human dermal fibroblasts. **Pharm. Biol.** v.55, 1619-1622, 2017 <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1314513>.

Hirano, S.I., Ichikawa, Y., Sato, B., Yamamoto, H., Takefuji, Y., Satoh, F., Potential therapeutic applications of hydrogen in chronic inflammatory diseases: Possible inhibiting role on mitochondrial stress. **Int. J. Mol. Sci.** v.22, 2549, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052549>.

Hunskar, S., Hole, K., The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain** v.30, 103–114, 1987. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)90088-1).

IBGE. Biomas e Sistema Costeiro-Marinho do Brasil: compatível com a escala 1:250.000 [livro eletrônico]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Vol. 45, p. 168, 2019.

Jacoby, R.P., Koprivova, A., Kopriva, S., Pinpointing secondary metabolites that shape the composition and function of the plant microbiome. **J. Exp. Bot.** v.72, 57-69, 2021. <https://doi.org/10.1093/jxb/eraa424>.

Jimenez, P.C., Fortier, S.C., Lotufo, T.M.C., Pessoa, C., Moraes, M.E.A., Moraes, M.O., Costa-Lotufo, L. V., Biological activity in extracts of ascidians (Tunicata, Ascidiacea) from the northeastern Brazilian coast. **J. Exp. Mar. Bio. Ecol.** v.287, 93–101, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0022-0981\(02\)00499-9](https://doi.org/10.1016/S0022-0981(02)00499-9).

Klauke, A.L., Racz, I., Pradier, B., Markert, A., Zimmer, A.M., Gertsch, J., Zimmer, A., The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. **Eur. Neuropsychopharmacol.** v.24, 608-620, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.008>.

Khatun, A., Imam, M.Z., Rana, M.S., Antinociceptive effect of methanol extract of leaves of *Persicaria hydropiper* in mice. **BMC Complement. Altern. Med.** v.15, 63, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0558-y>.

Kotlinska, J.H., Gibula-Bruzda, E., Witkowska, E., Chung, N.N., Schiller, P.W., Izdebski, J., Antinociceptive effects of two deltorphins analogs in the tail-immersion test in rats. **Peptides** v.39, 103–110, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.11.008>.

Koyama, S., Purk, A., Kaur, M., Soini, H., Novotny, M., Davis, K., Kao, C., Matsunami, H., Mescher, A., Beta-caryophyllene enhances wound healing through multiple routes. **PLoS One** v.14, 1–32, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216104>.

Kraeuter, A.K., Guest P.C., Sarnyai, Z., The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. In: Guest P. (eds) **Pre-Clinical Models. Methods in Molecular Biology**. Humana Press, New York, pp.69-74, 2019. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4).

Kujur, A., Kumar, A., Prakash, B., Elucidation of antifungal and aflatoxin B1 inhibitory mode of action of *Eugenia caryophyllata* L. essential oil loaded chitosan nanomatrix against *Aspergillus flavus*. **Pestic. Biochem. Physiol.** v.172, 104755, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104755>.

Lago, J.H.G., Souza, E.D., Mariane, B., Pascon, R., Vallim, M.A., Martins, R.C.C., Baroli, A.A., Carvalho, B.A., Soares, M.G., Santos, R.T. dos Sartorelli, P., Chemical and Biological Evaluation of Essential Oils from Two Species of Myrtaceae — *Eugenia uniflora* L. and *Plinia trunciflora* (O. Berg) Kausel. **Molecules** v.16, 9827–9837, 2011. <https://doi.org/10.3390/molecules16129827>.

Lazarini, J.G., Franchin, M., Soares, J.C., Nani, B.D., Massarioli, A.P., Alencar, S.M., Rosalen, P.L., Anti-inflammatory and antioxidant potential, *in vivo* toxicity, and polyphenolic composition of *Eugenia selloi* B.D.Jacks. (pitangatuba), a Brazilian native fruit. **PLoS One** v.15, 1-16, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234157>.

Lee, W., Lee, C.H., Lee, J., Jeong, Y., Park, J.H., Nam, I.J., Lee, D.S., Lee, H.M., Lee, J., Yun, N., Song, J., Choi, S., Kim, S., Botanical formulation, TADIOS, alleviates lipopolysaccharide (LPS)-Induced acute lung injury in mice via modulation of the Nrf2-HO-1 signaling pathway. **J. Ethnopharmacol.** v.270, 113795, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113795>.

Lewanowitsch, T., Miller, J.H., Irvine, R.J., Reversal of morphine, methadone and heroin induced effects in mice by naloxone methiodide. **Life Sci.** v.78, 682–688,

2006. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.062>.

Maayah, Z.H., Takahara, S., Ferdaoussi, M., Dyck, J.R.B., The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* v.1866, 165771, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165771>.

Macedo, J.G.F., Rangel, J.M.L., Santos, M.O., Camilo, C.J., Costa, J. G. M., Souza, M.M.A., Therapeutic indications, chemical composition and biological activity of native Brazilian species from *Psidium genus* (Myrtaceae): A review. *J. Ethnopharmacol.* v.278, 114248. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114248>.

Matsuda, M., Huh, Y., Ji, R.R., Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J. Anesth.* v.33, 131-139, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>.

Mazine, F.F., Souza, V.C., Sobral, M., Forest, F., Lucas, E., A preliminary phylogenetic analysis of *Eugenia* (Myrtaceae: Myrteae), with a focus on Neotropical species. *Kew Bull.* v.69, 9497, 2014. <https://doi.org/10.1007/s12225-014-9497-x>.

McParland, A., Moulton, J., Brann, C., Hale, C., Otis, Y., Ganter, G., The brinker repressor system regulates injury-induced nociceptive sensitization in *Drosophila melanogaster*. *Molecular Pain.* v.17, 17448069211037401, 2021. <https://doi.org/10.1177/17448069211037401>.

Meccariello, R., Santoro, A., D'Angelo, S., Morrone, R., Fasano, S., Viggiano, A., Pierantoni, R., The epigenetics of the endocannabinoid system. *Int. J. Mol. Sci.* v.21, 1113, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21031113>.

Mendes, J.F., Martins, H.H.A., Otoni, C.G., Santana, N.A., Silva, R.C.S., Silva, A.G., Silva, M.V., Correia, M.T.S., Machado, G., Pinheiro, A.C.M., Piccoli, R.H., Oliveira, J.E., Chemical composition and antibacterial activity of *Eugenia brejoensis* essential oil nanoemulsions against *Pseudomonas fluorescens*. *LWT* v.93, 659–664, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.04.015>.

Mesquita, P.R.R., Nunes, E.C., Santos, F.N., Bastos, L.P., Costa, M.A.P.C., Rodrigues, M. F., Andrade, J.B., Discrimination of *Eugenia uniflora* L. biotypes based on volatile compounds in leaves using HS-SPME/GC–MS and chemometric analysis. *Microchem. J.* v.130, 79–87, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.08.005>.

Mondal, M., Quispe, C., Sarkar, C., Bepari, T.C., Alam, M.J., Saha, S., Ray, P., Rahim, M.A., Islam, M.T., Setzer, W.N., Salehi, B., Ahmadi, M., Abdalla, M., Sharifi-Rad, J., Kundu, S.K., Analgesic and Anti-Inflammatory Potential of Essential Oil of *Eucalyptus camaldulensis* Leaf: In Vivo and in Silico Studies. *Nat. Prod. Commun.* v.16, 1–16, 2021. <https://doi.org/10.1177/1934578X211007634>.

Morikawa, T., Ashitani, T., Kofujita, H., Takahashi, K., Antitermitic activity of extracts from *Chamaecyparis obtusa* branch heartwood. *Eur. J. Wood Wood Prod.* v.72, 651–657, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00107-014-0830-8>.

Mujumdar, A.M., Naik, D.G., Waghole, R.J., Kulkarni, D.K., Kumbhojkar, M.S., Pharmacological Studies On Sterculia Foetida Leaves. **Pharm. Biol.** v.38, 13–17, 2000. [https://doi.org/10.1076/1388-0209\(200001\)3811-BFT013](https://doi.org/10.1076/1388-0209(200001)3811-BFT013).

Neves, I.A., Rezende, S.R.F., Kirk, J.M., Pontes, E.G., Carvalho, M.G., Composition and larvicidal activity of essential oil of *Eugenia candolleana* DC. (MYRTACEAE) against *Aedes aegypti*. **Rev. Virtual Quim.** v.9.2305-2315, 2017. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170138>.

Nunes, T.A.L., Costa, L.H., Sousa, J.M.S., Souza, V.M.R., Rodrigues, R.R.L., Val, M.C.A., Pereira, A.C.T.C., Ferreira, G.P., Silva, M.V., Costa, J.M.A.R., Vêras, L.M.C., Diniz, R.C., Rodrigues, K.A.F., *Eugenia piauiensis* Vellaff. essential oil and  $\gamma$ -elemene its major constituent exhibit antileishmanial activity, promoting cell membrane damage and *in vitro* immunomodulation. **Chem. Biol. Interact.** v.339, 109429, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109429>.

Oliveira, A.M., Freire, M.O.L, Silva, W.A.V., Ferreira, M.R.A., Paiva, P.M.G., Soares, L.A.L., Medeiros, P.L., Carvalho, B.M., Napoleão, T.H., Saline extract of *Pilosocereus gounellei* stem has antinociceptive effect in mice without showing acute toxicity and altering motor coordination. **Regul. Toxicol. Pharmacol.** v.95, 289–297, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.004>.

Oliveira, A.M., Nascimento, M.F., Ferreira, M.R.A., Moura, D.F., Souza, T.G.S., Silva, G.C., Ramos, E.H.S., Paiva, P.M.G., Medeiros, P.L., Silva, T.G., Soares, L.A.L., Chagas, C.A., Souza, I.A., Napoleão, T.H., Evaluation of acute toxicity, genotoxicity and inhibitory effect on acute inflammation of an ethanol extract of *Morus alba* L. (Moraceae) in mice. **J. Ethnopharmacol.** v.194, 162–168, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.004>.

Prut, L., Belzung, C., The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur. J. Pharmacol.** v.463, 3–33, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X).

Russo, C., Edwards, K.D., Margetts, G., Kleidonas, S., Zaibi, N.S., Clapham, J.C., Zaibi, M.S., Effects of *Salvia officinalis* L. and *Chamaemelum nobile* (L.) extracts on inflammatory responses in two models of human cells: Primary subcutaneous adipocytes and neuroblastoma cell line (SK-N-SH). **J. Ethnopharmacol.** v.268, 113614, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113614>.

Sa, F.A.S., Paula, J.A.M., Santos, P.A., Oliveira, L.A.R., Oliveira, G.A.R., Liao, L.M., Paula, J.R., Silva, M.R.R., Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of *Myrcia tomentosa* (Aubl.) DC. Leaves. **Molecules** v.22, 1-10, 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22071100>.

Sampaio, M.G.V., Santos, C.R.B., Vandesmet, L.C.S, Santos, B.S., Santos, I.B.S., Correia, M.T.S., Martins, A.L.B., Silva, L.C.N., Menezes, I.R.A., Gomez, M.C.V., Silva, M.V., Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *Eugenia gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. **Nat. Prod. Res.** v.35,1914-1918, 2021. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1644506>.

Santana, N.A., Silva, R.C.S., Fourmentin, S., Anjos, K.F.L., Ootan, M.A., Silva, A.G., Araújo, B.G.P., Correia, M.T.S., Silva, M.V., Machado, G., Synthesis, characterization and cytotoxicity of the *Eugenia brejoensis* essential oil inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin. **J. Drug Deliv. Sci. Technol.** v.60, 101876, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101876>.

Santos, I.B.S., Santos, B., Oliveira, J.R.S., Costa, W.K., Zagnignan, A., Silva, L.C.N., Ferreira, M.R.A., Lermen, V.L., Lermen, M.S.B.S., Silva, A.G., Ximenes, R.M., Soares, L.A.L., Paiva, P.M.G., Lima, V.L.M., Correia, M.T.S., Silva, M.V., Antioxidant Action and *In Vivo* Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of *Myrciaria floribunda* Fruit Peels: Possible Involvement of Opioidergic System. **Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.** v.2020 1–11, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1258707>.

Saraiva, M.E., Ulisses, A.V.R.D.A., Ribeiro, D.A., Oliveira, L.G.S., Macêdo, D.G., Sousa, F.F.S., Menezes, I.R.A., Sampaio, E.V.S.B., Souza, M.M.A., Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **J. Ethnopharmacol.** v.171, 141–153, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.034>.

Shah, S.A., Gupta, A.S., Kumar, P., Emerging role of cannabinoids and synthetic cannabinoid receptor 1/cannabinoid receptor 2 receptor agonists in cancer treatment and chemotherapy-associated cancer management. **J. Cancer Res. Ther.** v.17, 1-9, 2021. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_488\\_18](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_488_18).

Silva, J.K.R., Andrade, E.H., Barreto, L.H., Silva, N.C.F., Ribeiro, A., Montenegro, R.C., Maia, J.G., Chemical Composition of Four Essential Oils of *Eugenia* from the Brazilian Amazon and Their Cytotoxic and Antioxidant Activity. **Medicines** v.4, 1-10, 2017. <https://doi.org/10.3390/medicines4030051>.

Silva, M.V.S.G., Silva, S.A., Teixeira, T.L., Oliveira, A., Morais, S.A.L., Silva, C.V., Espindola, L.S., Sousa, R.M.F., Essential oil from leaves of *Eugenia calycina* Cambes: Natural larvicidal against *Aedes aegypti*. **J. Sci. Food Agric.** v.101, 1202–1208, 2021. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10732>.

Silva, R.O.M, Castro, J.W.G., Dantas Junior, O.M., Araújo, A.C.J., Leandro, M.K.N.S., Costa, R.J.O., Pinto, L.L., Leandro, L.M.G., Silva, L.E., Amaral, W., Parabocz, L.D., Ferriani, A.P., Garcia, B., Maia, B.H.L.N.S., Rocha, J.E., Bezerra, C.F., Freitas, T.S., Costa, M.S., Campina, F.F., Matias, E.F.F., Iriti, M., Coutinho, H.D.M., Photoinduced Antibacterial Activity of the Essential Oils from *Eugenia brasiliensis* Lam and *Piper mosenii* C. DC. by Blue Led Light. **Antibiotics** v.8, 242, 2019. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040242>.

Silva, S.M.M., Costa, C.R.R., Gelfuso, G.M., Guerra, E.N.S., Nóbrega, Y.K.M., Gomes, S.M., Pic-Taylor, A., Fonseca-Bazzo, Y.M., Silveira, D., Magalhães, P.O., Wound Healing Effect of Essential Oil Extracted from *Eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae) Leaves. **Molecules** v.24, 1–16, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules24010002>.

Sobeh, M., El-Raey, M., Rezq, S., Abdelfattah, M.A., Petruk, G., Osman, S., El-Shazly, A.M., El-Beshbishy, H.A., Mahmoud, M.F., Wink, M., Chemical profiling of

secondary metabolites of *Eugenia uniflora* and their antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: A comprehensive approach. **J. Ethnopharmacol.** v.240, 111939, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111939>.

Souza, A.M., Oliveira, V.B., Oliveira, C.F., Betim, F.C.M., Pacheco, S.D.G., Cogo, L.L., Miguel, O.G., Miguel, M.D., Chemical Composition and *In Vitro* Antimicrobial Activity of the Essential Oil Obtained from *Eugenia pyriformis* Cambess. (Myrtaceae). **Brazilian Arch. Biol. Technol.** v.64, 1-10, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200663>.

Sousa, R.M.F., Morais, S.A.L., Vieira, R.B.K., Napolitano, D.R., Guzman, V.B., Moraes, T.S., Cunha, L.C.S., Martins, C.H.G., Chang, R., Aquino, F.J.T., Nascimento, E.A., Oliveira, A., 2015. Chemical composition, cytotoxic, and antibacterial activity of the essential oil from *Eugenia calycina* Cambess. leaves against oral bacteria. **Ind. Crops Prod.** v.65, 71–78, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.11.050>.

Taher, Y.A., Samud, A.M., El-Taher, F.E., ben-Hussin, G., Elmezogi, J.S., Al-Mehdawi, B.F., Salem, H.A., Experimental evaluation of anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic activities of clove oil in mice. **Libyan J. Med.** v.10, 1-8, 2015. <https://doi.org/10.3402/ljm.v10.28685>.

Trinh, H.K.T., Pham, L.D., Le, K.M., Park, H.S., Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. **Front. Genet.** v.12, 1-10, 2021. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.647257>.

Valenzano, K.J., Tafesse, L., Lee, G., Harrison, J.E., Boulet, J.M., Gottshall, S.L., Mark, L., Pearson, M.S., Miller, W., Shan, S., Rabadi, L., Rotshteyn, Y., Chaffer, S.M., Turchin, P.I., Elsemore, D.A., Toth, M., Koetzner, L., Whiteside, G.T., Pharmacological and pharmacokinetic characterization of the cannabinoid receptor 2 agonist, GW405833, utilizing rodent models of acute and chronic pain, anxiety, ataxia and catalepsy. **Neuropharmacology.** v.48, 658–672, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.12.008>.

Wang, W., Zhang, Y., Yang, Z., He, Q., Effects of incorporation with clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil (CEO) on overall performance of chitosan as active coating. **Int. J. Biol. Macromol.** v.166, 578–586, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.215>.

Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W., Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. **Exp. Biol. Med.** v.111, 544–547, 1962. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>.

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., Rangaswami, J., A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. **Aging Dis.** v.9, 143-150, 2018. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.

Yoo, H.-J., Jwa, S.-K., Inhibitory effects of  $\beta$ -caryophyllene on *Streptococcus mutans* biofilm. **Arch. Oral Biol.** v.88, 42–46, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.01.009>.

## 5 CONCLUSÕES

O OEEp não apresentou alterações comportamentais e seu potencial hemolítico não foi significativo. OE apresentou atividade biológica inibindo a dor e inflamação. Atividade antinociceptiva segundo os resultados tem mecanismo de ação pela via opioide, mesma via da morfina. Com base nos seus compostos e relatos na literatura, a presença do BCP, como majoritário, pode ser o precursor de sua atividade no alívio da dor inflamatória e inflamação, por ser um ligante do CB-2, que atua na regulação dos mediadores da inflamação.

## 6 SÚMULA CURRICULAR

- Organização do IX workshop potencial biotecnológico da Caatinga.
- Escrita de revisão sobre antivirais.
- Participação no projeto de pesquisa “Composição química e avaliação da toxicidade aguda e atividades antinociceptivas e anti-inflamatórias do óleo essencial das folhas de *Eugenia gracillima* Kiaersk.

## REFERÊNCIAS

- AFFI KAKOU, B. et al. Phytochemical analysis, antibacterial activity of hydromethanol extracts from stems of *Ximenia americana*, Côte d'Ivoire species on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Biological and Chemical Sciences**, v. 14, n. 9, p. 3429–3440, 26 mar. 2021.
- ALBERGARIA, E. T. DE; SILVA, M. V. DA; SILVA, A. G. DA. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em comunidades rurais do município de Lagoa Grande, Pernambuco, Brasil. **Revista Fitos**, v. 13, n. 2, p. 137–154, 10 set. 2019.
- ALENCAR, J. A. DE S. et al. Implantação de horto medicinal na atenção primária como instrumento de promoção de saúde: relato de experiência. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e123973739, 1 maio 2020.
- ALMEIDA-JUNIOR, S. DE et al. Application of *Melaleuca alternifolia* essential oils associated with phototherapy in acneic inflammatory injury. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e9889119856, 10 dez. 2020.
- AQUINO, N. et al. Chemical Composition and Anti-Inflammatory Activity of the Decoction from Leaves of a Cultivated Specimen of *Myracrodruon urundeuva*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 8, 2019.
- ARAÚJO, A. M.; RODRIGUES, E. DE M.; MOURA, D. C. Etnobotânica das plantas medicinais no município de Parari, Paraíba, Brasil. **Geosul**, v. 36, n. 78, p. 659–679, 8 abr. 2021.
- ASCHRAFI, A. et al. Antimicrobial and Cytotoxic Properties of Extracts from Plants Traditionally Used in North-East Brazil. **International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine**, v. 16, p. 21–32, fev. 2021.
- AZEVEDO, L. F. et al. Evidence of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Plinia edulis* leaf infusion. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 178–182, nov. 2016.
- BASTING, R. T. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and gastroprotective effects of a hydroalcoholic extract from the leaves of *Eugenia punicifolia* (Kunth) DC. in rodents. **Journal of ethnopharmacology**, v. 157, p. 257–67, 18 nov. 2014.
- BHATTACHARYA, S. Medicinal plants and natural products in amelioration of arsenic toxicity: a short review. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 349–354, 1 jan. 2017.
- BHUIYAN, F. R. et al. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 7 ago. 2020.
- BORGES, L. L.; CONCEIÇÃO, E. C.; SILVEIRA, D. Active compounds and medicinal properties of *Myrciaria* genus. **Food Chemistry**, v. 153, p. 224–233, jun. 2014.
- BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. DA. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3831–3839, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – **Brasília :Ministério da Saúde**, 217 p., 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS : atitude de ampliação de acesso / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – **Brasília : Ministério da Saúde**, 96 p. 2015.

CAMPOS, S. C. et al. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1 suppl 1, p. 373–382, 2016.

CASCAES, M. M. et al. Flavonoids, antioxidant potential and antimicrobial activity of *Myrcia rufipila mcvaugh* leaves (myrtaceae). **Natural Product Research**, v. 35, n. 10, p. 1717–1721, 19 maio 2021.

CASTRO, C. et al. Metabolomics-Based Discovery of Biomarkers with Cytotoxic Potential in Extracts of *Myracrodruon urundeuva*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 4, 2020.

CECÍLIO, A. B. et al. Antiviral activity of *Myracrodruon urundeuva* against rotavirus. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 2, p. 197–202, mar. 2016.

CHAGAS, V. T. et al. *Syzygium cumini* (L.) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. NOV, 3 nov. 2015.

CHATURVEDI, T. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of senescent leaves of guava ( *Psidium guajava* L.). **Natural Product Research**, v. 35, n. 8, p. 1393–1397, 18 abr. 2021.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204–7218, 23 jan. 2018.

CHIU, Y.-J. et al. Analgesic and Antiinflammatory Activities of the Aqueous Extract from *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. Both In Vitro and In Vivo. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–11, 2012.

CHUNG, T.-W. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the citrus flavanone naringenin. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 31, n. 2, p. 81, 2019.

CIPRIANO, R. R.; MAIA, B. H. L. N. S.; DESCHAMPS, C. Chemical variability of essential oils of *Eugenia uniflora* L. genotypes and their antioxidant activity. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 1, 2021.

COÊLHO, M. N. R. et al. The influence of photographs as a visual stimuli on traditional knowledge of two medicinal tree species. **Scientia Plena**, v. 16, n. 5, 23

jun. 2020.

COSTA, M. F. et al. *Eugenia aurata* and *Eugenia punicifolia* HBK inhibit inflammatory response by reducing neutrophil adhesion, degranulation and NET release. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 403, 22 dez. 2016.

COSTA, J. S. et al. Seasonal and Antioxidant Evaluation of Essential Oil from *Eugenia uniflora* L., Curzerene-Rich, Thermally Produced in Situ. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 328, 19 fev. 2020.

COSTA, W. K. et al. Essential oil from *Eugenia stipitata* McVaugh leaves has antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities without showing toxicity in mice. **Industrial Crops and Products**, v. 144, p. 112059, fev. 2020.

DANIEL, A. N. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities A of eugenol essential oil in experimental animal models. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1b, p. 212–217, mar. 2009.

DANTAS-MEDEIROS, R. et al. Mass spectrometry characterization of *Commiphora leptophloeos* leaf extract and preclinical evaluation of toxicity and anti-inflammatory potential effect. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113229, jan. 2021.

DANTAS, J. I. M.; TORRES, A. M. Abordagem etnobotânica de plantas medicinais em uma comunidade rural do sertão alagoano. **Diversitas Journal**, v. 4, n. 1, p. 39, 15 fev. 2019.

DENG, Z. et al. Pharmacological Activity of Eriodictyol: The Major Natural Polyphenolic Flavanone. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–11, 12 dez. 2020.

DIOGO, I. J. S. et al. Effects of topography and climate on Neotropical mountain forests structure in the semiarid region. **Applied Vegetation Science**, v. 24, n. 1, 30 jan. 2021.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, out. 2016.

DWIVEDI, D. V. Importance of Plants as depicted in Puranas. **Indian Journal of History of Science**, v. 52, n. 3, 1 ago. 2017.

EINBOND, L. S. et al. Anthocyanin antioxidants from edible fruits. **Food Chemistry**, v. 84, n. 1, p. 23–28, jan. 2004.

ETHUR, L. . et al. Comércio formal e perfil de consumidores de plantas medicinais e fitoterápicos no município de Itaqui - RS. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 2, p. 121–128, 2011.

FALCÃO, T. R. et al. Crude extract and fractions from *Eugenia uniflora* Linn leaves showed anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial activities. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 84, p. 1–12, 2018.

FALCÃO, T. R. et al. Libidibia ferrea Fruit Crude Extract and Fractions Show Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antinociceptive Effect In Vivo and Increase Cell Viability In Vitro. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 1–14, 21 fev. 2019.

FERNANDES, M. F.; QUEIROZ, L. P. DE. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 51–56, out. 2018.

FERREIRA, L. DE A. Q.; MARQUES, C. A. Garrafadas: uma abordagem analítica Garrafadas: an analytical approach. **Fitos**, v. 12, n. 3, p. 243–262, 2018.

FLÁVIA M. DA PALMA, A. et al. Evaluation of Hydroalcoholic Extracts of Stem and Leaves of *Ximenia Americana* L. in the Healing of Excisional Acute Wounds in Mice. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 1, p. 37–50, 2020.

FLORA DO BRASIL. **Flora do Brasil 2020 em construção**.

GONÇALVES, J. C. R. et al. Essential oil composition and antinociceptive activity of *Thymus capitatus*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, 2017.

GOULARTE, J.; QUEVEDO DOS SANTOS, N.; DAHLEM ZIECH, A. R. Plantas medicinais: cultivo e conhecimento pela população urbana de Santa Helena/PR. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 24, n. 1, 22 abr. 2021.

GUERRA, A. C. V. DE A. et al. Libidibia ferrea presents antiproliferative, apoptotic and antioxidant effects in a colorectal cancer cell line. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 696–706, ago. 2017.

GUIMARÃES, A. G. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Eugenia candolleana* DC., Myrtaceae, on mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 4, p. 883–887, dez. 2009.

GUYTON, A.; HALL, J. Somatic Sensations II: Pain, Headache and Thermal Sensations. In: **Textbook of Medical Physiology**. 11. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p. 598–604.

HOUCHEN, C. W.; STENSON, W. F.; COHN, S. M. Disruption of cyclooxygenase-1 gene results in an impaired response to radiation injury. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 279, n. 5, p. G858–G865, 1 nov. 2000.

HUANG, A. C.; OSBOURN, A. Plant terpenes that mediate below-ground interactions: prospects for bioengineering terpenoids for plant protection. **Pest Management Science**, v. 75, n. 9, p. ps.5410, 8 abr. 2019.

JANI, N. A.; AZIZI, N. A. A.; AMINUDIN, N. I. Phytochemical screening and antioxidant activity of psidium guajava. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 24, n. 2, 2020.

JEFTINIJA, S. et al. Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. **Neuroscience Letters**, v. 125, n. 2, p. 191–194, abr. 1991.

- JÚNIOR, J. E. Q. DE F. **Revisão taxonômica e filogenia de Eugenia Sect. Pilothecium(Kiaersk)D. legrand (Myrtaceae)**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2014.
- KNAPP, S. People and plants: The unbreakable bond. **PLANTS, PEOPLE, PLANET**, v. 1, n. 1, p. 20–26, 4 jan. 2019.
- KUJUR, A.; KUMAR, A.; PRAKASH, B. Elucidation of antifungal and aflatoxin B1 inhibitory mode of action of Eugenia caryophyllata L. essential oil loaded chitosan nanomatrix against Aspergillus flavus. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 172, p. 104755, fev. 2021.
- LADO, K. et al. Diversity and distribution of medicinal plants in the republic of South Sudan. **World Journal of Advanced Research and Reviews**, v. 2020, n. 01, 2020.
- LANDRUM, L. R.; KAWASAKI, M. L. The Genera of Myrtaceae in Brazil: An Illustrated Synoptic Treatment and Identification Keys. **Brittonia**, v. 49, n. 4, p. 508, out. 1997.
- LAZZAROTTO-FIGUEIRÓ, J. et al. Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from Eugenia uniflora L. Seeds. **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, n. 2, p. 291–300, maio 2021.
- LE, N. T. T. et al. The Physicochemical and Antifungal Properties of Eco-friendly Silver Nanoparticles Synthesized by Psidium guajava Leaf Extract in the Comparison With Tamarindus indica. **Journal of Cluster Science**, v. 32, n. 3, p. 601–611, 3 maio 2021.
- LEITE, I. A. et al. A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinhares, Paraíba, Brasil. **Biodiversidade**, v. 14, n. 1, 2013.
- LIMA, L. R. et al. Avaliação da atividade antiedematogênica, antimicrobiana e mutagênica das sementes de Amburana cearensis (A. C. Smith) (Imburana-de-cheiro). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 3, p. 415–422, 2013.
- LOK, B. et al. Anticancer effect of Psidium guajava (Guava) leaf extracts against colorectal cancer through inhibition of angiogenesis. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 10, n. 7, 2020.
- LOURENÇO, A. R. DE L.; BARBOSA, M. R. DE V. Myrtaceae em restingas no limite norte de distribuição da Mata Atlântica, Brasil. **Rodriguésia**, v. 63, n. 2, p. 373–393, jun. 2012.
- LU, J. et al. Changes of intestinal microflora diversity in diarrhea model of KM mice and effects of Psidium guajava L. as the treatment agent for diarrhea. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 1, p. 16–26, jan. 2020.
- LUNA, M. S. M. et al. Bioprospection of Libidibia ferrea var. ferrea: Phytochemical properties and antibacterial activity. **South African Journal of Botany**, v. 130, p. 103–108, maio 2020.
- MACIEL, J. M. DE M. P. et al. Análise retrospectiva das intoxicações por plantas no Brasil no período de 2000-2015. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental**

e **Sociedade**, v. 11, n. 3, 31 out. 2018.

MACIEL, M. R. A.; GUARIM NETO, G. Um olhar sobre as benzedadeiras de Juruena (Mato Grosso, Brasil) e as plantas usadas para benzer e curar. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 1, n. 3, p. 61–77, dez. 2006.

MAGALHÃES, K. DO N. et al. Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 237, p. 314–353, jun. 2019.

MARENA, G. D. et al. Hydroalcoholic Extract of *Myrcia bella* Loaded into a Microemulsion System: A Study of Antifungal and Mutagenic Potential. **Planta Medica**, 28 jan. 2021.

MARINHO DE SOUZA, J. et al. Evaluation of antimicrobial, hypotensive and diuretic effect of *Eugenia uniflora* extracts. **O Mundo da Saúde**, v. 42, n. 2, p. 269–282, 30 jun. 2018.

MARQUES, P. A. et al. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 15, 11 jan. 2019.

MEDEIROS, J. G. F. et al. PHYTOCHEMICAL SURVEY AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF PLANT EXTRACTS IN ANGICO SEEDS (*ANADENANTHERA COLUBRINA* VELL. BRENAN). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 53941–53953, 2020.

MEYER, R. A. et al. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: **Textbook of Pain**. [s.l.: s.n.].

MEYER, R. A. et al. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. **Brain Research**, v. 561, n. 2, p. 252–261, out. 1991.

MIRANDA, C. A. S. F. et al. Essential oils from leaves of various species: antioxidant and antibacterial properties on growth in pathogenic species. **REVISTA CIÊNCIA AGRONÔMICA**, v. 47, n. 1, 2016.

MONDAL, M. et al. Analgesic and Anti-Inflammatory Potential of Essential Oil of *Eucalyptus camaldulensis* Leaf: In Vivo and in Silico Studies. **Natural Product Communications**, v. 16, n. 4, p. 1934578X2110076, 16 abr. 2021.

MORAIS, L. M. F. DE; CONCEIÇÃO, G. M. DA; NASCIMENTO, J. DE M. Família Myrtaceae: Análise Morfológica E Distribuição Geográfica. **Agrarian academy**, v. 1, n. 1, p. 317–346, 2014.

MORAIS, M. G. et al. Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanol extract of ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Solanaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, p. 113125, nov. 2020.

MORITA, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 68–69, p. 165–175, ago. 2002.

- MORO, M. F. et al. A catalogue of the vascular plants of the Caatinga Phytogeographical Domain: a synthesis of floristic and phytosociological surveys. **Phytotaxa**, v. 160, n. 1, p. 1, 19 fev. 2014.
- MORO, M. F. et al. A Phytogeographical Metaanalysis of the Semiarid Caatinga Domain in Brazil. **The Botanical Review**, v. 82, n. 2, p. 91–148, 19 jun. 2016.
- MUNRO, B. et al. Phytochemical, Antioxidant and Anti-Cancer Properties of Euphorbia tirucalli Methanolic and Aqueous Extracts. **Antioxidants**, v. 4, n. 4, p. 647–661, 8 out. 2015.
- MURPHY, P. G.; LUGO, A. E. ECOLOGY OF TROPICAL DRY FOREST. **Annual Review of Ecology and Systematics**, v. 17, n. 1, p. 67–88, nov. 1986.
- NAKABAYASHI, R.; SAITO, K. Integrated metabolomics for abiotic stress responses in plants. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 24, p. 10–16, abr. 2015.
- OLIVEIRA, A. et al. Ethnobotany and traditional medicine of the inhabitants of the Pantanal Negro sub-region and the raizeiros of Miranda and Aquidauna, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 71, n. 1 suppl 1, p. 283–289, abr. 2011.
- OLIVEIRA DE SOUZA, L. I. et al. The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1055–1064, dez. 2017.
- OLIVEIRA DE VERAS, B. et al. Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 247, 2020.
- OLIVEIRA, M. T. A. et al. UPLC–MS–QTOF analysis and antifungal activity of Cumaru (*Amburana cearensis*). **3 Biotech**, v. 10, n. 12, p. 545, 23 dez. 2020.
- PEREIRA, M. T. M. et al. The in vivo anti-inflammatory potential of *Myrciaria glazioviana* fruits and its chemical profile using mass spectrometry. **Food Bioscience**, v. 38, p. 100777, dez. 2020.
- PÉRICO, L. L. et al. Can the gastric healing effect of *Eugenia punicifolia* be the same in male and female rats? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 235, p. 268–278, maio 2019.
- PESSOA, R. F. et al. Investigation of ethnomedicinal use of *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae) in treatment of diarrhea. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 268, p. 113564, mar. 2021.
- PESSOA, W. S. et al. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 655–670, out. 2012.
- PIETROVSKI, E. F. et al. Topical anti-inflammatory activity of *Eugenia brasiliensis*

Lam. (Myrtaceae) leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 479–487, 18 fev. 2010.

QUEIROZ, L. P. et al. Diversity and Evolution of Flowering Plants of the Caatinga Domain. In: **Caatinga**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 23–63.

RADULOVIĆ, N. S. et al. Aboriginal bush foods: A major phloroglucinol from Crimson Bottlebrush flowers (*Callistemon citrinus*, Myrtaceae) displays strong antinociceptive and anti-inflammatory activity. **Food Research International**, v. 77, p. 280–289, nov. 2015.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.

RAKIB, A. et al. Pharmacological studies on the antinociceptive, anxiolytic and antidepressant activity of *Tinospora crispa*. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 11, p. 2978–2984, 19 nov. 2020.

RANG, H. P. et al. Rang y Dale: Farmacología: octava edición. In: **Elsevier**. [s.l.: s.n.].

REBOUÇAS DE ARAÚJO, Í. D. et al. Chemical composition and evaluation of the antibacterial and Cytotoxic activities of the essential oil from the leaves of *Myracrodruon urundeuva*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 419, 22 dez. 2017.

REIS SIMAS, D. L. et al. Chemical composition and evaluation of antinociceptive activity of the essential oil of *Stevia serrata* Cav. from Guatemala. **Natural Product Research**, v. 33, n. 4, 2019.

SAMUEL DE BARROS, S. et al. **CONHECIMENTO POPULAR DO USO MEDICINAL DA AMEIXA (*Ximenia americana* L.) NA COMUNIDADE ESTIVA, MUNICÍPIO DE REDENÇÃO DO GURGUÉIA, PIAUÍ, BRASIL**. CIÊNCIA, TECNOLOGIA E DESENVOLVIMENTO RURAL: COMPARTILHANDO CONHECIMENTOS INOVADORES E EXPERIÊNCIAS. **Anais...Instituto Internacional Despertando Vocações**, 2018Disponível em: <<https://cointer-pdvagro.com.br/wp-content/uploads/2019/02/CONHECIMENTO-POPULAR-DO-USO-MEDICINAL-DA-AMEIXA-Ximenia-americana-L.-NA-COMUNIDADE-ESTIVA-MUNICÍPIO-DE-REDENÇÃO-DO-GURGUÉIA-PIAUÍ-BRASIL.pdf>>

SANTOS, B. et al. Educação fitoterápica e ambiental como meio de propagação do seu uso racional através da extensão universitária para a comunidade: relato de experiência. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e4719107617, 4 out. 2020.

SANTOS, F. F. P. DOS et al. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA, ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DOS EXTRATOS METANÓLICO E HEXÂNICO DA FOLHA DE *Eugenia uniflora* L. **Visão Acadêmica**, v. 20, n. 1, 16 maio 2019.

SANTOS, V. M. C. S. et al. Alternativas de propagação na produção de óleo essencial de *Mentha canadensis* L. no Litoral Norte Catarinense. **Revista Brasileira**

**de Plantas Medicinai**s, v. 14, n. 1, p. 97–102, 2012.

SHEHENSHA, S.; VIJAYA, J. M. In vitro Antifungal Activity of Psidium Guajava Based Silver Nanoparticles. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 14, n. 3, p. 2075–2083, 30 set. 2020.

SIEBERT, D. A. et al. Anti-inflammatory activity of the epicuticular wax and its isolated compounds catechin and galocatechin from *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) leaves. **Natural Product Research**, p. 1–4, 8 jan. 2020.

SILVA, C. B. et al. A importância da ação antioxidante de óleos essenciais em benefício da saúde. **Diversitas Journal**, v. 2, n. 1, p. 52, 30 abr. 2017.

SILVA, L. DE S. et al. Comparative study of the chemical composition, larvicidal, antimicrobial and cytotoxic activities of volatile oils from *E. puniceifolia* leaves from Minas Gerais and Goiás. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e34101119354, 22 ago. 2021a.

SILVA, R. C. E et al. Monoterpenes and Sesquiterpenes of Essential Oils from Psidium Species and Their Biological Properties. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 965, 12 fev. 2021b.

SILVA, T. S.; FREIRE, E. M. X. Abordagem etnobotânica sobre plantas medicinais citadas por populações do entorno de uma unidade de conservação da caatinga do Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 12, n. 4, p. 427–435, dez. 2010.

SILVINO, A. S.; VIGLIO, J. E.; FERREIRA, L. D. C. A conservação da Caatinga em diferentes arenas do Semiárido brasileiro. **Sustentabilidade em Debate**, v. 7, p. 182–194, 7 dez. 2016.

SIMAS FRAUCHES, N. et al. Antiproliferative Activity on Human Colon Adenocarcinoma Cells and In Vitro Antioxidant Effect of Anthocyanin-Rich Extracts from Peels of Species of the Myrtaceae Family. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 564, 22 jan. 2021.

SINGH, H. et al. Evaluation of antinociceptive effect of seed extracts of *Eugenia jambolana* Linn. **Plant Archives**, v. 19, n. 2, 2019.

SOLDATI, G. T.; DE ALBUQUERQUE, U. P. A New Application for the Optimal Foraging Theory: The Extraction of Medicinal Plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–10, 2012.

SOUZA, A. et al. Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *Eugenia* Species – A Review. **Planta Medica**, v. 84, n. 17, p. 1232–1248, 17 nov. 2018.

SOUSA CARVALHO, G. F. et al. Phytochemical study, molecular docking, genotoxicity and therapeutic efficacy of the aqueous extract of the stem bark of *Ximenesia americana* L. in the treatment of experimental COPD in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 247, p. 112259, jan. 2020.

- SOUZA-MOREIRA, T. M. et al. Flavonoids from *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel (Myrtaceae) with antifungal activity. **Natural Product Research**, v. 33, n. 17, 2019.
- STADNIK, A.; OLIVEIRA, M. I. U. DE; ROQUE, N. Levantamento florístico de Myrtaceae no município de Jacobina, Chapada Diamantina, Estado da Bahia, Brasil. **Hoehnea**, v. 43, n. 1, p. 87–97, mar. 2016.
- SYAMA, S.; THAMPI, M.; LATHA, M. S. In Vivo and in Vitro Approach to Study the Anti-Inflammatory Efficacy of *Eugenia Uniflora* L. **International Journal of Engineering Research and Technology (IJERT)**, v. 8, n. 11, 2019.
- THI VIET HUONG, D. Study of the Chemical Components and Bioactivities of *Rhodomyrtus Tomentosa* Extracts. **VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology**, v. 35, n. 1, 26 mar. 2019.
- VASCULARES, A.; BECHARA, G. H.; SZABÓ, M. P. J. PROCESSO INFLAMATÓRIO. 1. Alterações Vasculares e Mediação Química. **Medicina**, 1926.
- VECHI, G. et al. Analyses of chemical composition and gastroprotective and antinociceptive properties of *Eugenia involucrate* DC. leaves. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 8, n. 4, p. 79–83, 2018.
- VEIPA, A.; KIRSANOV, V.; BARISA, A. Techno-Economic Analysis of Biofuel Production Plants Producing Biofuels Using Fisher Tropsch Synthesis. **Environmental and Climate Technologies**, v. 24, n. 2, p. 373–387, 1 set. 2020.
- VIANA, F. C.; SANTANA, A. C. M.; MOURA, R. M. X. IDENTIFICAÇÃO FITOQUÍMICA DE FLAVONÓIDES E TANINOS EM FOLHAS DE PITANGA ( *Eugenia uniflora* L . ) UTILIZADAS TRADICIONALMENTE NA REGIÃO SUL DA BAHIA. **InterPHacis - Informação Farmacêutica**, v. 1, 2012.
- VISCARDI, D. Z. et al. Anti-inflammatory, and antinociceptive effects of *Campomanesia adamantium* microencapsulated pulp. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 2, p. 220–227, mar. 2017.
- WAGNER, M. DE A.; FIASCHI, P. Myrtaceae from the Atlantic forest subtropical highlands of São Joaquim National Park (Santa Catarina, Brazil). **Rodriguésia**, v. 71, 2020.
- ZEGARRA, J. W. Bases fisiopatológicas del dolor. **Acta Médica Peruana**, v. 24, n. 2, 2007.