

1 INTRODUÇÃO

Em países em desenvolvimento, 85% da população faz uso de plantas medicinais ou preparações feitas a partir destas para o tratamento de diversas doenças (Ministério da Saúde, 2001). Tendo em vista a grande aceitação no uso de plantas medicinais por essa população, torna-se de grande relevância estudos científicos de validação da utilização popular em relação à eficácia e segurança.

Devido a diversidade de plantas, estas são importantes alvos de estudo de novas moléculas. Isso ocorre, principalmente, com as plantas superiores as quais tem sido uma das maiores fontes de novos compostos com atividade farmacológica. Os medicamentos fitoterápicos, derivados de extratos de plantas, há muito tempo têm sido de grande utilidade terapêutica por serem de fácil acesso ao ser humano. No entanto, ainda poucas plantas foram estudadas química ou farmacologicamente (Córdova, 1998; Melo et al., 2011).

Campomanesia adamantium, também conhecida popularmente como guavira ou guabiroba, é uma planta que possui uma vasta abrangência geográfica, podendo ser encontrada em abundância no cerrado brasileiro (Ramos et al., 2007). É um arbusto que atinge até 2 m de altura e possui frutos de coloração variando do verde escuro até o verde claro com amarelo, com formato redondo (Vallilo et al., 2006).

Estudos etnobotânicos mostraram que a *C. adamantium* destaca-se por ser empregada no tratamento de várias doenças, pois apresenta atividades diferentes dependendo da parte utilizada. A infusão de suas folhas é utilizada popularmente no tratamento da gripe, para recompor o intestino, anti-inflamatório, antidiarreico e antisséptico das vias urinárias (Ramos et al., 2007), hipocolesterolêmico, antirreumático e depurativo (Piva, 2002; Pavan et al., 2009), antimicrobiano (Coutinho et al., 2009; Coutinho et al., 2010); também existem relatos do uso dos frutos como anti-inflamatório e antidiarreico (Ramos et al., 2007).

Mesmo amplamente utilizada pela medicina popular, existem poucos relatos científicos sobre efeitos tóxicos ou que comprovem os efeitos terapêuticos desta espécie. Assim, a partir do conhecimento do uso popular de *C. adamantium* como agente anti-inflamatório e, como o processo inflamatório é caracterizado pela presença de rubor, edema, calor e, também de dor (Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004; Rang et al., 2007;

Silva, 2010; Lon et al., 2012); e por este processo levar, em alguns casos, a desordens estruturais e funcionais no cérebro, como a depressão (Tajerian et al., 2013), tornam-se necessários estudos toxicológicos (não-clínicos) e experimentais em modelos animais, a fim de corroborar as informações etnofarmacológicas com as científicas.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil toxicológico, as atividades anti-inflamatória, antinociceptiva e antidepressiva do extrato hidroetanólico obtido a partir da casca dos frutos da *C. adamantium* em modelos experimentais de toxicidade aguda, toxicidade subaguda, inflamação, nocicepção e depressão, respectivamente. Essas informações poderão contribuir para a utilização dessa espécie na medicina tradicional de forma segura e eficaz.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Uso de plantas medicinais com fins terapêuticos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2002) relata que o uso da medicina tradicional com cuidados com a saúde em alguns países é de 40%, como é o caso da China e, de 80% na África. A OMS também mostra que 85% da população que faz uso de práticas tradicionais, utilizam plantas medicinais. De acordo com Calixto (2003) e Melo et al. (2011), em torno de 20% de todas as espécies de plantas do mundo podem ser encontradas no Brasil, estando distribuídas em diversas regiões, tais como: Floresta Atlântica, Floresta Amazônica, Pampas, Cerrado, Caatinga e Pantanal, sendo assim, o país que possui a maior biodiversidade do planeta.

Como forma de sobrevivência, desde a civilização primitiva já se buscava conhecimentos (biológicos) para determinar quais plantas serviriam como alimento, medicamento, e quais seriam um perigo para a saúde (Pinto et al., 2006; Silva, 2010). Com isso, o uso de plantas pelo homem tem aumentado consideravelmente nos últimos tempos (OMS, 2003), sendo utilizadas no tratamento de vários tipos de doenças (Córdova, 1998). Em populações mais carentes, seu uso é mais frequente por ser de mais fácil acesso que outras formas de tratamento (Oliveira et al., 2011).

Mesmo com o aumento do uso de plantas pela população, muitas delas ainda não foram estudadas química ou farmacologicamente. Assim, sérios problemas podem ser ocasionados, principalmente, se a planta não for identificada botanicamente, e não for verificado se estão sendo utilizadas em dosagens inadequadas (Taufner et al., 2006), se estudos de segurança não forem também realizados. Devido a estes possíveis riscos, estão sendo feitas pesquisas a partir do conhecimento das populações locais e os recursos que estão disponíveis no ambiente, já que estas pessoas, por conviverem diariamente e durante muito tempo, sabem interagir com a natureza para seu benefício e subsistência (Lima et al., 2007; Reyes-García, 2010).

Atualmente, a área de pesquisa de medicamentos fitoterápicos está aumentando e com isso, a busca por novas substâncias ativas provenientes de produtos naturais está se intensificando (Matta et al., 2011). Neste sentido, o bioma Cerrado é bastante interessante, já que é conhecido por possuir uma extensa flora e fauna bem como pelas culturas

populares presentes, que englobam diferentes origens étnicas e que são usuárias deste bioma (Nunes et al., 2003).

2.2 Bioma Cerrado

O Cerrado é o segundo maior bioma brasileiro em extensão geográfica da América do Sul, cobrindo uma área de dois milhões de km² no Brasil, ou seja, cerca de 20% do território nacional, perdendo somente para a Floresta Amazônica. Estima-se que esta vegetação possua, aproximadamente, 10.000 espécies de plantas superiores, tendo assim a maior variedade de espécies vegetais do mundo (Durigan et al., 2004; Roesler et al., 2007; Oliveira et al., 2008). Essa grande biodiversidade leva a população a fazer uso dessas plantas para diversos fins, tais como alimentação, artesanato, fabricação de bebidas, e muitas vezes, para uso medicinal. Entre as plantas presentes nesta região, destacam-se as pertencentes à Família Myrtaceae (Oliveira et al., 2008).

2.3 Família Myrtaceae

Plantas da família Myrtaceae geralmente são arbustos baixos, tendo somente 0,5 a 1,0 m de altura e flores albas. Seus brotos não raras vezes estão em touceira e algumas se distinguem por folhas verde-claras, coriáceas (Durigan et al., 2004).

Essa família possui, aproximadamente, 140 gêneros e mais de 3.500 espécies, sendo encontradas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Nela inclui-se os gêneros *Myrcia*, *Psidium*, *Calycorectes*, *Calypttranthes*, *Myrciaria*, *Myrcianthes*, *Plinia* e *Campomanesia* (Arantes e Monteiro, 2002; Gomes et al., 2009).

Dentro do gênero *Campomanesia*, existem duas espécies que aparecem mais frequentemente e que são muito semelhantes morfologicamente. São elas a *C. adamantium* (Camb.) O. Berg e *C. pubescens* (DC.) O. Berg (Oliveira et al., 2008). Um fator que pode diferenciá-las, basicamente, é a presença de pubescência nos frutos e de folhas jovens (Arantes e Monteiro, 2002). A primeira pode ser encontrada em cerrado típico, na região do Estado de Mato Grosso do Sul e São Paulo, aparecendo até em países vizinhos, como o Uruguai, a Argentina e o Paraguai (Vallilo et al., 2006; Coutinho et al., 2010), sendo a segunda mais encontrada em Minas Gerais (Silva et al., 2009). Segundo estudos biométricos feitos por Oliveira et al. (2008) pôde-se constatar que os frutos da *C.*

adamantium apresentaram maiores massas da matéria fresca e comprimento transversal do que os de *C. pubescens*.

2.3.1 *Campomanesia adamantium* (Cambessédes) O. Berg

A espécie *Campomanesia adamantium*, é classificada como um arbusto, pertencente à família Myrtaceae. Conforme o lugar onde é encontrada, seu nome popular varia entre “guavira”, “gabirola-do-mato”, “gabirola”, “gabirola-beira”, “gabirola”, “gavirola”, “goiaba-da-serra”, “guabirola-da-mata”, “guabirola-beira”, “guabirola”, “guarirola”, “guarirola”, “guavirola” e “guavirola”, cujo nome tem origem guarani, significando “árvore de casca amarga” (Figura 1) (Lorenzi, 2002).



Figura 1. *Campomanesia adamantium* O. Berg (Vieira et al., 2006).

A formação vegetal é de subarbusto a arbusto com muitas ramificações, ramos delgados, acinzentados, brilhantes, com pontuações escuras, que podem alcançar de 1 a 2 metros de altura, râmulos achatados e glabros. Possui folhas simples, descolores, lisas, opostas, ovais ou elípticas, membranáceas ou cartáceas; a base (pecíolo) pode variar de aguda a obtusa, ápice agudo a atenuado, cerca de 4 a 7 cm de comprimento e 1,4 a 2,5 cm de largura, glabras (Arantes e Monteiro, 2002; Durigan et al., 2004; Valillo et al., 2006a).

Possui flores brancas, solitárias, axilares ou terminais. Os frutos são redondos, de odor agradável, possuem baga glabosa verde, ou amarelada quando maduros (fase esta que ocorre, geralmente de novembro a dezembro). Eles possuem cerca de 1,5 a 2 cm de diâmetro, e quase não tem pelos (Durigan et al., 2004; Valillo et al., 2006a).

2.3.2 Localização geográfica

A espécie *C. adamantium*, especificamente, é originária do Brasil, e pode ser encontrada em áreas campestres e em cerrado típico, no Centro-Oeste, Sudeste e em uma parte do Sul do Brasil; sendo encontrada na região dos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Paraná e até o norte de Santa Catarina. No entanto, algumas vezes ela chega a se estender pelas terras de outros países, como Paraguai, Uruguai e Argentina (Arantes e Monteiro, 2002; Vallilo et al., 2006b; Coutinho et al., 2010; Lorenzi, 2002)

No Mato Grosso do Sul, já foram registrados várias espécies de *Campomanesia*, tais como: *C. eriantha*, *C. sessiflora* O. Berg, *C. pubescens* (DC.) O. Berg, *C. xanthocarpa* O. Berg. e *C. adamantium* (Oliveira et al., 2008).

2.3.3 Usos da espécie

De acordo com informações obtidas em estudos etnobotânicos, a *C. adamantium* pode ser empregada para diversos fins além do consumo “in natura” na alimentação, na produção de licores, sucos, doces, geleias, sorvetes, barra de cereais, refrescos, como flavorizante na cachaça artesanal e também, com funções medicinais, conforme a parte utilizada, sendo de grande importância natural, econômica e ecológica (Valillo et al., 2006a; Coutinho et al., 2009; Pereira et al., 2012).

No uso medicinal, destaca-se no tratamento de várias enfermidades, pois dependendo da parte utilizada, ela apresenta atividades diferentes. As folhas são comumente utilizadas na forma de infusão para tratar gripes, infecções (antisséptico), processos inflamatórios do trato urinário, como antidiarreico (Piva, 2002; Ramos et al., 2007), hipocolesterolêmico, antirreumático e depurativo (Piva, 2002, Coutinho et al., 2008), também existem relatos do uso dos frutos como anti-inflamatório e antidiarreico (Ramos et al., 2007). Pavan e colaboradores (2009) estudaram os efeitos do extrato acetato

de etila dos frutos de *C. adamantium* e comprovaram que este possui atividade inibitória sobre o *Mycobacterium tuberculosis*.

Um estudo com extratos etanólico e aquoso das folhas de *Campomanesia adamantium*, comprovou que esta planta reduz significativamente o processo inflamatório em um modelo induzido por carragenina, e também possuiu propriedades antinociceptivas, sendo que estas estariam relacionadas com a modulação da liberação de mediadores inflamatórios envolvidos na nocicepção, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-10 (IL-10) (Ferreira et al., 2013).

2.3.4 Composição química e nutricional

Os frutos da *C. adamantium* possuem alto teor vitamínico e a partir deles pode ser extraído um óleo amarelado, de aroma muito agradável (Ramos et al., 2007). Estudo realizado por Valillo et al. (2006) identificou as substâncias presentes no óleo extraído dos frutos da *C. adamantium* e, algumas destas apresentaram atividades farmacológicas. As substâncias identificadas foram os sesquiterpenos cariofileno e seu isômero α -cariofileno, os monoterpenos ocimeno, 3-careno e do D-limoneno, sendo este último largamente encontrado na natureza e eficaz no tratamento quimioterápico de alguns tumores malignos da mama, da próstata e do pâncreas (Valillo et al., 2006).

Foi demonstrado que a composição química desta espécie varia com as estações do ano, podendo aumentar ou diminuir seu potencial terapêutico de acordo com o clima, justificando-se assim as diferenças em suas propriedades conforme o local onde é coletada (Ramos et al., 2007; Coutinho et al., 2008). Estudando-se a composição química das folhas de *C. adamantium*, notou-se a presença de éter, aldeídos, cetonas, ésteres, epóxidos, fenóis, sendo que a grande parte era composta de álcool, hidrocarbonetos terpênicos, flavanonas e chalconas (7-hidroxi-5-metoxi-flavanona, 5,7-diidroxi-6-metilflavanona, 5,7-diidroxi-8-metilflavanona, 2',4'-diidroxi-6,8-dimetilchalcona, 2',4'-diidroxi-6'-metoxi-3'-metilchalcona, 2',4'-diidroxi-6'-metoxi-3',5'-dimetilchalcona) (Ramos et al., 2007; Coutinho et al. 2008; Coutinho et al., 2009; Coutinho et al., 2010). Um estudo feito por Pavan e colaboradores (2009) com extrato acetato de etila e metanólico dos frutos e verificou-se a presença de alguns flavonoides como 7-hidroxi-5-metoxi-6-C-metilflavanona, 5,7-diidroxi-6-C-metilflavanona, 5,7-diidroxi-8-C-metilflavanona, 2',4'-

diidroxio-6'-metoxichalcona, 5,7-diidroxio-6,8-di-C-metilflavanona, 5,7-diidroxio-6,8-di-C-metilflavanona (Figura 2).

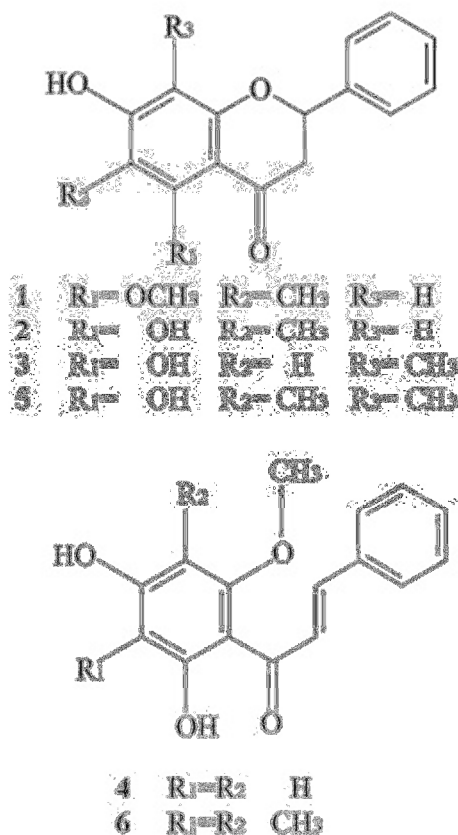


Figura 2. Estruturas dos compostos identificados nas frações do extrato acetato de etila dos frutos de *C. adamantium*. Compostos: 7-hidroxi-5-metoxi-6-C-metilflavanona (**1**), 5,7-dihidroxi-6-C-metilflavanona (**2**), 5,7-dihidroxi-8-C-metilflavanona (**3**), 2',4'-dihidroxi-6'-metoxichalcona (**4**), 5,7-dihidroxi-6,8-di-C-metilflavanona (**5**), 2',4'-dihidroxi-3',5'-dimetil-6'-metoxichalcona (**6**) (Adaptado de Pavan et al., 2009).

Após a análise do óleo essencial de *C. adamantium*, obtido a partir da fase vegetativa, foram identificados 60 compostos, sendo que os principais compostos identificados neste óleo essencial foram biciclogermacreno (16,17%), globulol (11,05%), β -cariofileno (6,12%) e germacreno D (5,87%), ou seja, constituído basicamente de monoterpenos e sesquiterpenos, 38,33% e 61,67%, respectivamente (Coutinho et al., 2009).

Cardoso e colaboradores (2010) também realizaram vários estudos com diferentes tipos de extratos feitos a partir das folhas de *C. adamantium*, nos quais foram identificados 33 compostos, sendo que os encontrados em maior quantidade foram α -pinene (24,0%), espatulenol (8,8%), β -eudesmol (6,1%), γ -cadinene (8,6%) e γ -muurolene (6,2%).

Em estudo conduzido por Breda et al. (2012) foram realizados testes para avaliação de alguns parâmetros que avaliam a vida útil dos frutos, tais como teor de ácido ascórbico (vitamina C), teor de umidade e pH (potencial hidrogeniônico) com o extrato da polpa de *C. adamantium*. Verificou-se, no final do teste, uma diminuição de pH, cujos valores atingiram de 4,17 a 3,94 e, retenção de 45% de vitamina C, sendo este último considerado um fator de indicação da manutenção da qualidade nutricional durante o processamento e armazenamento dos alimentos. Com relação à atividade de água e ao teor de umidade da polpa de *C. adamantium* em pó, ambos aumentaram durante o armazenamento, sendo maiores em condições aceleradas do que em condições ambientais.

Em um estudo feito por Valillo e colaboradores (2006), além da composição química, também foi avaliada a composição nutricional dos frutos da *C. adamantium*, e os resultados estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Composição nutricional dos frutos da *Campomanesia adamantium* (Adaptado de Valillo et al., 2006).

Composição nutricional	Valores
Teor de umidade	75.9%
Carboidratos	11.6%
Lipídios	1.5%
Fibra alimentar	9.0%
Ácido ascórbico (Vitamina C)	234 mg 100g ⁻¹
Proteínas	1.6%
Riboflavina (Vitamina B12)	0.17 mg 100g ⁻¹
Valor calórico	66.3 kcal 100g ⁻¹

Outro estudo realizado por Ferreira e colaboradores (2013), utilizando extrato acetato de etila obtido a partir de folhas de *C. adamantium*, fracionou, isolou e identificou flavonoides puros já conhecidos na literatura: a miricitrina, a quercetina e a miricetina. Desta forma, devido à presença de grande quantidade de flavonoides, comprova-se assim, que esta planta possui alta atividade antioxidante.

2.4 Estudos toxicológicos

Para obter-se segurança no uso de qualquer substância, devem ser feitos estudos não clínicos, nos quais incluem estudos de toxicidade aguda (dose única), toxicidade subaguda ou crônica (doses repetidas), toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, e alguns outros testes dependendo do objetivo do estudo (ANVISA, 2010).

Estudos de toxicidade aguda devem ser realizados primeiro para selecionar a dose adequada para os estudos posteriores (subagudo e crônico). No entanto, a avaliação dos efeitos adversos da administração de doses repetidas em animais pode ser mais relevante para a determinação da toxicidade geral da preparação vegetal (ANVISA, 2004; Ha et al., 2010).

Após os testes toxicológicos feitos em animais, obtêm-se diretrizes para a escolha de uma dose que possa ser usada com “segurança” em seres humanos, já que os resultados relacionados, principalmente, com a parte hematológica, gastrointestinal, cardiovascular e efeitos adversos obtidos nos animais podem ser extrapolados para o homem. Além disso, é muito difícil determinar certos efeitos adversos em animais, tais como dor de cabeça, dor abdominal, tonturas e distúrbios visuais (Rhiouani et al., 2008; Rajeh et al., 2012).

2.4.1 Toxicidade aguda

O guia desenvolvido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2010) traz a definição deste tipo de estudo: “Os estudos de toxicidade aguda são aqueles utilizados para avaliar a toxicidade produzida por uma droga quando esta é administrada em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação dos animais por 14 dias após a administração”.

Este tipo de estudo deve ser realizado com uma espécie de animais mamíferos adultos (de 8 a 12 semanas de idade), de preferência roedores, que não sejam geneticamente modificados, utilizando-se machos e fêmeas, no mínimo seis animais de cada sexo por grupo de teste. A via de administração escolhida deve ser a proposta para o uso da substância em questão, testando-se doses suficientes para que possa ser determinada a DL50 (dose letal 50%), que é a dose que mata 50% dos animais e, que possam ser observados os possíveis efeitos adversos provocados pelo produto. Caso não apareça nenhum tipo de efeito adverso, deve ser utilizada a dose máxima possível. A observação após o tratamento deve ser feita para identificar sinais de toxicidade, tais como: variações de peso corporal e no consumo de ração e água, sinais clínicos (piloereção, contorções,

tremores, convulsões, cianose, ataxia e diarreia), tempo de aparecimento destes, progressão e reversibilidade desses sintomas, anotando-se o maior número de parâmetros possíveis (ANVISA, 2004; OECD, 2008).

2.4.2 Toxicidade subaguda

Esse tipo de estudo tem como objetivo demonstrar os possíveis perigos para a saúde a partir de uma exposição repetida ao longo de um período de tempo, que neste caso tem a duração de 28 dias, e caracterizar o perfil toxicológico da substância através da administração por vários dias consecutivos. Desta forma, a partir dele é possível a obtenção de informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, possíveis riscos químicos, efeitos nas funções fisiológicas (inclusive do sistema endócrino), hematológicas, bioquímicas e histopatológicas, além de informações sobre a indicação da NOEL (dose de efeito não observado), NOAEL (dose de efeito adverso não observado), LOAEL (menor dose com efeito adverso observado) e LOEL (menor dose com efeito observado) (OECD, 2006; ANVISA, 2010).

2.5 Processo inflamatório

A reação inflamatória desempenha um importante papel fisiológico benéfico quando o processo inflamatório é a curto prazo, pois é uma resposta complexa do hospedeiro em defesa da invasão de patógenos ou de uma substância nociva, limitando os efeitos da agressão desses microrganismos. Pode ocorrer a partir de qualquer agente lesivo, sendo ele físico (queimadura, trauma), biológico (patógenos como bactérias, vírus, alérgenos) ou químico (substância ácida ou cáustica) (Rang et al., 2007; Dunder et al., 2010; Lon et al., 2012).

Esta resposta geralmente é acompanhada por uma cascata complexa de eventos bioquímicos e celulares, como o extravasamento de fluidos ricos em proteínas de alto peso molecular, ativação enzimática, migração celular, liberação de mediadores químicos, sensibilização e ativação de receptores, lise tecidual e resolução; e também por alguns sinais clínicos clássicos, resultantes desses eventos: aumento do fluxo sanguíneo e dilatação dos pequenos vasos, aumento da permeabilidade vascular (permitindo que as proteínas plasmáticas e leucócitos deixem a circulação e se acumulem no local da

inflamação), aumento da temperatura, dor e, às vezes, perda da função do local afetado. Esses sinais foram nomeados de sinais cardinais e foram resumidos em rubor, edema, calor, dor e perda da função (Cruvinel et al., 2010; Dunder et al., 2010; Lon et al., 2012).

Esse processo é base de várias doenças e pode ser dividido, conforme sua duração e características, em agudo e crônico. O primeiro, geralmente, tem uma duração de algumas horas até poucos dias, apresentando edema, exsudato com migração de células (primeiramente neutrófilos), como, por exemplo, na anafilaxia. Já o segundo, pode durar vários dias, semanas e até meses, como é o caso da asma, da aterosclerose e da artrite reumatoide. Na reação aguda pode ocorrer uma resposta inata, não-adaptativa, que é ativada logo após uma infecção ou lesão (Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004; Rang et al., 2007; Silva, 2010; Lon et al., 2012).

2.5.1 Processo inflamatório agudo

Nesta fase ocorre extravasamento de líquido extracelular com liberação de mediadores. Com o reconhecimento do patógeno, o sistema imune é ativado, levando a liberação de macrófagos (monócitos fora da corrente sanguínea) e leucócitos polimorfonucleares (PNMs), que são responsáveis por liberar fatores que regulam a resposta inflamatória e imunológica na fase aguda, chamados de citocinas (Carvalho e Lemônica, 1998; Lin et al., 2000; Lon et al. 2012).

As citocinas se ligam a receptores celulares específicos que resultam na ativação de vias de sinalização intracelular. Por este mecanismo, elas regulam a produção e a atividade de outras citocinas, o que pode aumentar (ação pró-inflamatória) ou diminuir (ação anti-inflamatória) a resposta inflamatória. Dentre as principais, encontram-se a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferon- γ (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral (TNF) (Carvalho e Lemônica, 1998; Lin et al., 2000; Dios-Toro et al., 2011).

A IL-1 é produzida pelos macrófagos ativados e células endoteliais e possui ação pró-inflamatória. Tem meia-vida na circulação de, aproximadamente, seis minutos e pode ser dividida em IL-1- α e IL-1- β . Sendo hoje o principal mediador da resposta de fase aguda, o TNF é derivado, dentre outras células, das plaquetas, possui ações pró-inflamatórias, ativam a coagulação, promovendo a expressão ou a libertação de moléculas de adesão, a prostaglandina E2, fator de ativação de plaquetas (PAF), glicocorticoides e

eicosanoides. O TNF é um dos primeiros mediadores a ser liberado, tendo uma vida útil de cerca de 20 minutos (Stimpel et al., 1984; Lin et al., 2000; Ramirez et al., 2011).

No caso da IL-6, ela é produzida por diversos tipos celulares (monócitos, macrófagos, linfócitos T e B, entre outros). São liberadas através de estímulos, principalmente de vírus e bactérias, devido ao lipopolissacarídeo bacteriano (Lin et al., 2000; Ramirez et al., 2011).

Com a vasodilatação, que é mediada basicamente por óxido nítrico (NO) e prostaglandinas vasodilatadoras, ocorre a liberação, além desses mediadores, de outras substâncias endógenas como histamina, bradicinina, serotonina, produtos da cascata do ácido araquidônico, adenosina e substância P. Todos eles estão contidos no exsudato e promovem o aumento da permeabilidade vascular, ocorrendo assim, o edema, que vem acompanhado pela marginação, adesão e migração leucocitária (Carvalho e Lemônica, 1998; Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004; Pereira, 2011).

Depois disso, os macrófagos e neutrófilos liberam radicais livres, além de várias substâncias oxidantes derivadas do oxigênio e do nitrogênio, criando um estresse oxidativo e nitrosativo, promovendo a indução de um grande número de fatores transcricionais, como o NF-kB, que atua como um mensageiro para a expressão de moléculas de adesão intracelular, tais como as selectinas (L-selectina, P-selectina, E-selectina) e integrinas. Isso resultará na infiltração de leucócitos no tecido lesionado (Carvalho e Lemônica, 1998; Giraldo, et al., 2003; Buerke et al., 2008).

O ácido araquidônico sofre uma cascata de metabolização provocada pela enzima cicloxigenase (COX). Essa reação resulta em vários compostos, como as prostaglandinas, as prostacilinas, os leucotrienos, os tromboxanos e as lipoxinas, que são liberados no processo inflamatório. Atualmente, são conhecidas três isoformas desta enzima – COX-1, COX-2 e COX-3, sendo esta última ainda pouco conhecida. Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) agem inibindo essa enzima, evitando assim a liberação dos mediadores inflamatórios (Goodman-Gilman, 2003; Rang et al. 2007; Serhan, 2007).

A COX-1 foi a primeira a ser caracterizada, está presente nas células em condições fisiológicas, e tem relação com ações nos vasos sanguíneos, estômago e rins. A COX-2 é induzida em células que sofreram exposição de agentes pró-inflamatórios (Goodman-Gilman, 2003; Rang et al. 2007).

2.5.2 Processo inflamatório crônico

Tipicamente, ao dar início a um evento inflamatório, o objetivo de uma resposta inflamatória é o de reparar os locais afetados, e permitir retorno à homeostase, sem deixar sinais ou vestígios desse processo. Se a resolução do processo não está completa, ocorre a progressão para a inflamação crônica e até mesmo fibrose tecidual, onde os mecanismos patológicos são mais complicados e os resultados são muitas vezes mais duradouros e prejudiciais. Ao contrário de uma inflamação aguda, é difícil atribuir um "percurso geral" em virtude da diversidade de condições. Muitas doenças são consideradas como processos inflamatórios crônicos, tais como obesidade, diabetes tipo 2, doenças neurodegenerativas e câncer (Serhan, 2007; Lon et al., 2012).

2.6 Dor e Nocicepção

A dor é uma sensação desagradável de caráter subjetivo, associado ao nível de desconforto individual e também do caráter emocional. Já a nocicepção compreende a transmissão e o processamento da transmissão dolorosa (Guedes, 2007). A dor é um dos sinais que geralmente aparecem durante um processo inflamatório. Assim, existem dois tipos de classificação da dor: a dor rápida e a dor lenta. A primeira, também chamada de fase neurogênica, é sentida no intervalo de 0,1 segundo, e é mediada, basicamente, pela substância P e pela bradicinina. Já a percepção da dor lenta se inicia após, aproximadamente, 1 minuto podendo durar vários segundos ou até minutos, e sua mediação acontece através da serotonina, histamina, prostaglandina e bradicinina (Hall, 2011; Sousa et al., 2010).

“Dor que ocorre como uma consequência direta de uma doença ou lesão que afete o sistema somatosensorial” - é a definição para dor neuropática apresentada, em 2008, pelo Grupo de Interesse em Dor Neuropática da International Association for the Study of Pain (IASP) (Garcia, 2010).

A dor neuropática é uma síndrome de dor anormal induzida por lesões do sistema nervoso somatosensorial, cujas mudanças anormais na sinalização, através de fibras aferentes primárias por lesão do nervo, afetam principalmente sua indução (Kim et al., 2012). Essas lesões podem gerar sensibilização periférica ou central que resultam em dor espontânea, alodinia tátil (reações exageradas a estímulos normalmente inofensivos) e até a

hiperalgesia (dor intensa em resposta a estímulos dolorosos) (Chaplan et al., 1994; Yoon et al., 1994).

A hiperalgesia e a alodínia são alterações sensoriais observadas após a indução de dor em várias condições experimentais e representam ativação das vias nociceptivas. Os receptores envolvidos na detecção do estímulo doloroso são chamados de nociceptores. Esses são terminações nervosas livres de alto limiar, sendo ativados por estímulos químicos, térmicos ou mecânicos intensos (Guedes, 2007).

2.6.1 Neuropatias e alterações comportamentais

A lesão de nervo periférico pode resultar em muitas alterações incluindo disfunção motora, dor e comorbidades cognitivas e emocionais associadas. Enquanto a dor aguda relacionada a uma lesão é protetora e resolve normalmente, dor crônica pode ser prejudicial para o bem-estar geral e o funcionamento do organismo. A dor crônica está associada a alterações estruturais e funcionais no cérebro (Tajerian et al., 2013), sendo estas alterações moleculares induzidas por lesão persistente após a fase de recuperação inicial e, torna-se de difícil reversão. Isto é devido, em parte, a alterações moleculares e funcionais que têm lugar na periferia, bem como o sistema nervoso central (Alvarado et al., 2013).

2.6.2 Mecanismos associados ao desenvolvimento de alterações comportamentais em indivíduos com dor neuropática

Várias pesquisas identificaram interações entre lesão e alterações transcricionais no sistema nervoso periférico. Estas alterações podem ocorrer em muitos níveis: moléculas individuais, sinapses, função celular, no sangue e no cérebro (Xiao et al, 2002; Grace et al., 2012, Poh et al., 2012).

Enquanto as alterações em algumas regiões do cérebro estão associadas a condições específicas de dor, muitos estudos mostram áreas envolvidas na modulação da dor, incluindo o córtex pré-frontal (PFC) (Tracey et al., 2009; Schweinhardt et al., 2010). Curiosamente, o PFC também tem sido implicado na depressão e ansiedade, sendo que ambos são comórbido com dor crônica.

Resultados de lesão periférica crônica e alterações comportamentais sugerem que a exposição transitória à lesão é cronicamente incorporada à transcrição de programação dentro do sistema nervoso central, resultando em comportamentos fenotípicos alterados (Alvarado et al., 2013). Em seres humanos com dor nas costas, alterações patológicas reversíveis da espessura cortical e ativação funcional mostrou ativação do córtex pré-frontal (Seminowicz et al., 2011). A reorganização sináptica e redução na substância cinzenta são evidenciadas em modelos animais de dor neuropática (Metz et al., 2009).

2.6.3 Uso de cetamina no tratamento de dor crônica e como antidepressivo

A cetamina é um fármaco que foi sintetizado primeiramente no início dos anos 1960, no entanto, sua propriedade anestésica somente foi identificada em 1965. Pesquisas comprovaram que ela induz a uma anestesia adequada em cirurgias, com uma rápida recuperação, analgesia profunda e amnésia, e com poucas reações adversas (White et al., 1982; Noppers et al., 2010; Niesters et al., 2013).

Sua molécula é derivada da fenilpiperidina relacionada com a fenciclidina, com 2(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona como estrutura química, possui um peso molecular de 238, um pKa de 7.5, é hidrossolúvel, e contém um centro quiral que produz dois isômeros ópticos S₁(+) e R₁(-)-cetamina (Figura 3) (White et al., 1982; Niesters et al., 2013).

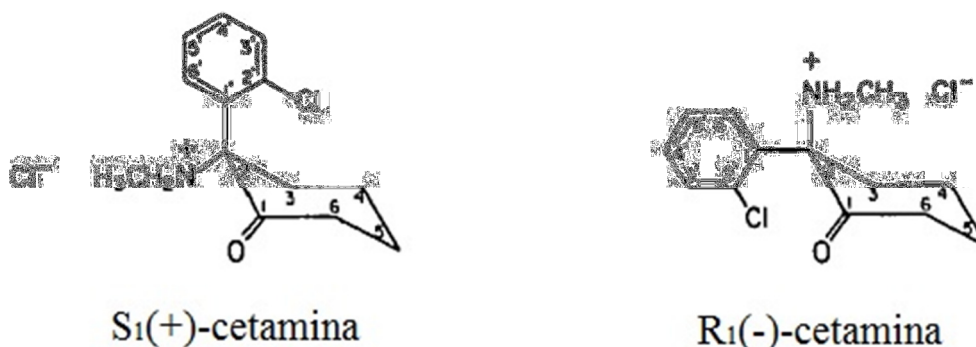


Figura 3. Configuração absoluta dos isômeros da cetamina (Adaptado de White et al., 1982).

Algumas pesquisas tem mostrado que baixas doses desse medicamento podem melhorar os sintomas depressivos dentro de poucas horas, sendo que esse efeito se mostrou durar desde alguns dias até várias semanas (Zunszain et al., 2013).

A cetamina é classificada como um potente antagonista da classe de receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR) glutamatérgicos excitatórios, os quais estão envolvidos na transmissão de sinais nociceptivos aferentes para o cérebro e na fisiopatologia da depressão (Berman et al., 2000; Niesters et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a atividade anti-inflamatória, antinociceptiva e antidepressiva, além das alterações toxicológicas *in vivo* após exposição aguda e subaguda ao extrato obtido da casca dos frutos de *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg. em roedores.

3.2 Específicos

- Avaliar os parâmetros toxicológicos durante a administração aguda do extrato hidroetanólico de *Campomanesia adamantium* (ECA) em ratos;
- Analisar os efeitos toxicológicos durante a administração subaguda do extrato hidroetanólico de *Campomanesia adamantium* (ECA) em ratos;
- Verificar se o extrato hidroetanólico obtido da casca dos frutos de *C. adamantium* (Cambess.) O. Berg. possui ação anti-inflamatória no modelo de indução de pleurisia com carragenina em camundongos;
- Verificar se o extrato hidroetanólico obtido da casca dos frutos de *C. adamantium* possui ação antinociceptiva no modelo de indução de dor mecânica avaliada com von Frey eletrônico em ratos;
- Analisar se extrato hidroetanólico obtido da casca dos frutos de *C. adamantium* (Cambess.) diminui a sensibilidade ao frio no teste de acetona em ratos;

- Avaliar se extrato hidroetanólico obtido da casca dos frutos de *C. adamantium* (Cambess.) possui ação antidepressiva no teste de nado forçado em ratos.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARADO, S. et al. Peripheral nerve injury is accompanied by chronic transcriptome-wide changes in the mouse prefrontal cortex. **Molecular Pain**. v. 9, n. 21, p. 1-12, 2013.

ANVISA. **Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos**. Resolução-RE N° 90, DE 16 DE MARÇO DE 2004. 2004.

_____. **Guia para condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Brasília: 2010. 37 p.

ARANTES, A. A.; MONTEIRO, R. A família Myrtaceae na estação ecológica do Panga, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. **Lundiana**. v. 3, n. 2, p. 111-127, 2002.

BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological Psychiatry**, v. 47, p. 351-354, 2000.

BREDA, C. A., SANJINEZ-ARGANDOÑA, E. J., CORREIA, C. A. C. Shelf life of powdered *Campomanesia adamantium* pulp in controlled environments. **Food Chemistry**, v. 135, p. 2960-2964, 2012.

BUERKE, U. et al. Sodium/hydrogen exchange inhibition with cariporide reduces leukocyte adhesion via P-selectin suppression during inflammation. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, 1678–1685, 2008.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 3, 2003. ISSN 0009-6725.

CARDOSO, C. A. L. et al. Antimicrobial activity of the extracts and fractions of hexanic fruits of *Campomanesia* species (Myrtaceae). **Journal of Medical Food**, v. 13, n. 5, p. 1273-1276, 2010.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 48, n. 2, p. 137-158, 1998.

CHAPLAN, S. R. et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 53, p. 55-63, 1994.

CÓRDOVA, S. J. S. **Atividade antiinflamatória da *Chuquiraga spinosa* Subsp. *Huamanpinta* em ratos e camundongos**. 1998. 75 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

COUTINHO, I. D. et al. Determination of phenolic compounds and evaluation of antioxidant capacity of *Campomanesia adamantium* leaves. **Eclética Química**, v. 33, n. 4, São Paulo, p. 53-60, 2008.

COUTINHO, I. D. et al. Gas chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg (Guavira). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 45, n. 4, p. 767-775, 2009.

COUTINHO, I. D. et al. Influência da variação sazonal nos teores de flavonoides e atividade antioxidante das folhas de *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg, Myrtaceae **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 322-327, Jun./Jul., 2010.

CRUVINEL, W. M. et al. Sistema Imunitário - Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.

DIOSA-TORO, M. et al. Células com propriedades inmunoreguladoras y su impacto en la patogénesis de la sepsis. **Revista Chilena de Infectología**, v. 28, n. 6, p. 572 - 578, 2011.

DUNDER, R. J. et al. Anti-inflammatory and analgesic potential of hydrolyzed extract of *Agave sisalana* Perrine ex Engelm., Asparagaceae. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 3, p. 376-381, 2010.

DURIGAN, G. et al. **Plantas do cerrado paulista: imagens de uma paisagem ameaçada**. São Paulo: Páginas e Letras Editora e Gráfica, 2004, 475 p.

FERREIRA, L. C. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Campomanesia adamantium*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 145, n. 1, p. 100-108, 2013.

GARCIA, J. B. S. **Dor neuropática - Fascículo 2**. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. 2010. 7 p.

GIRALDO, L. et al. Actividad antinitrosativa y antiinflamatoria de los flavonoides de las hojas de *Uncaria tomentosa* Willd. D. C. (uña de gato). **Revista de la Sociedad Química de Perú**, v. 69, n. 4, p. 229-242, 2003.

GOMES, S. M. et al. Anatomia foliar de espécies de Myrtaceae: contribuições à taxonomia e filogenia. **Acta Botânica Brasílica**. v. 23, n. 1, p. 223-238. 2009.

GOODMAN-GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1657 p.

GRACE P. M. et al. Harnessing pain heterogeneity and RNA transcriptome to identify blood-based pain biomarkers: a novel correlational study design and bioinformatics approach in a graded chronic constriction injury model. **Journal of Neurochemistry**. v. 122, n. 5, p. 976-994. 2012.

GUEDES, R. P. **Efeito da secção do nervo ciático, como modelo de dor neuropática, sobre marcadores de estresse oxidativo e defesas antioxidantes na medula espinal em ratos**. 2007. Tese. Doutorado em Ciências Biológicas, Fisiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

HA, H. et al. Safety evaluation of *Yukmijihwang-tang* : Assessment of acute and subchronic toxicity in rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-8, 2010.

HALL, J. E. **Guyton & Hall - Tratado de fisiologia médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1151p.

KIM, J. et al. VPL-DBS on neuropathic pain rat model is effective in mechanical allodynia than cold allodynia. **Neurological Sciences**, v. 33, p. 1265-1270, 2012.

LIMA, M. S. et al. **Etnofarmacologia: o uso terapêutico de *Origanum vulgare* na medicina popular, Bragança - Pará**. Anais do VIII Congresso de Ecologia do Brasil. Caxambu - MG 2007.

LIN, E., CALVANO, S. E., LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**. v. 127, n. 2, p. 117-126, 2000.

LON, H., LIU, D., JUSKO, W. J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in inflammation. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 40, n. 4, p. 295–312, 2012.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. v. 1, 4 ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2002. 368 p.

MATTA, C. B. B. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activity from Algae of the Genus *Caulerpa*. **Marine Drugs**, v. 9, p. 307-318, 2011.

MELO, J. G. et al. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 14, 2011.

METZ, C. T. et al. Coronary centerline extraction from CT coronary angiography images using a minimum cost path approach. **Medical Physics**, v. 36, n. 12, p. 5568-5579, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Proposta de política nacional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos**. BÁSICA, D. D. A. Brasília: 38 p. 2001.

NIESTERS, M., MARTINI, C., DAHAN, A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. **British Journal of Clinical Pharmacology**. p. 1-33, 2013.

NOPPERS, I. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 11, p. 2417-29, 2010.

NUNES, Y. R. F. et al. Variações da fisionomia, diversidade e composição de guildas da comunidade arbórea em um fragmento de floresta semidecidual em Lavras, MG. **Acta Botanica Brasílica**, v.17, p. 213-229, 2003.

OECD. **Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents; updated with parameters for endocrine effects.** 2006.

_____. **Guidelines for the testing of chemicals: Acute oral toxicity - Up-and-down-procedure (UDP).** 3 October 2008.

OLIVEIRA, M. C. et al. **Biometria de frutos e sementes de *Campomanesia adamantium* (Camb.) O. Berg e *Campomanesia pubescens* (DC.). O. Berg. IX Simpósio Nacional Cerrado.** Brasília, 2008.

OLIVEIRA, A. K. M. 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, 2011.

OMS. **Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales.** Ginebra: Biblioteca de la OMS 2003.

PAVAN, F. R. et al. Evaluation of anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae). **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1222-1226, 2009.

PEREIRA, L. P. **Atividade anti-inflamatória de polissacarídeos isolados das plantas *Caesalpinia ferrea* e *Azadirachta indica*.** 2011. 97 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

PEREIRA, M. C. et al. Characterization and antioxidant potencial of brazilian fruits from the Myrtaceae family. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 60, p. 3061-3067, 2012.

PINTO, E. P. P.; AMOROZO, M. C. M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, BA, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 20, n. 4, p. 751-762, 2006.

PIVA, M. G. **O caminho das plantas medicinais: Estudo etnobotânico.** Rio de Janeiro: Mondirán, 2002.

POH, K. W.; YEO, J. F.; STOHLER, C. S.; ONG, W. Y. Comprehensive gene expression profiling in the prefrontal cortex links immune activation and neutrophil infiltration to antinociception. **Journal of Neuroscience**. v. 32, n. 1, p. 35-45. 2012.

RAJEH, M. A. B. et al. Acute toxicity impacts of *Euphorbia hirta* L. extract on behavior, organs body weight index and histopathology of organs of the mice and *Artemia salina*. **Pharmacognosy research**, v. 4, n. 3, p. 170-177, 2012.

RAMIREZ, P. G. S. et al. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. **Iatreia**, v. 24, n. 2, p. 157-166, jun.-ago. 2011.

RAMOS, D. D.; CARDOSO, C. A. L.; YAMAMOTO, N. T. Avaliação do potencial citotóxico e atividade antioxidante em *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Biociências**. v. 5, supl. 2, p. 774-776, jul. 2007.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

REYES-GARCÍA, V. The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine.**, v. 6, n. 32, 2010.

RHIOUANI, H. et al. Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, p. 378-386, 2008.

ROESLER, R. et al. Atividade antioxidante de frutas do cerrado. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 1, p. 53-60, jan.-mar. 2007.

SCHWEINHARDT, P.; BUSHNELL, M. C. Pain imaging in health and disease — how far have we come? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3788-3797, 2010.

SEMINOWICZ, D. A. et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 20, p. 7540 –7550, 2011.

SERHAN, C. N. Inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. **Annual Review of Immunology**, v. 25, p. 101–137, 2007.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SILVA, E. P. et al. Caracterização física, química e fisiológica de gabioba (*Campomanesia pubescens*) durante o desenvolvimento. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**. v. 29, n. 4, p. 803-809, out.-dez. 2009.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1325 p.

SOUSA, O. V. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, p. 2067-2078, 2010.

STIMPEL, M. et al. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. **Infection and Immunity**. v. 46, n. 3, p. 845-849, 1984.

TAJERIAN, M. et al. Peripheral nerve injury is associated with chronic, reversible changes in global dna methylation in the mouse prefrontal cortex. **Plos one**. v.8, n. 1, p. 1-7, 2013.

TAUFNER, C. F.; FERRAÇO, E. B.; RIBEIRO, L. F. Uso de plantas medicinais como alternativa fitoterápica nas unidades de saúde pública de Santa Teresa e Marilândia, ES. **Natureza on line**. v. 4, n. 1, p. 30-39, 2006.

TRACEY, N. et al. Precreative space. **Psychoanalytic Review**, v. 96, n. 6, p. 1025-1053, 2009.

VALLILO, M. I. et al. Composição química dos frutos de *Campomanesia adamantium* (Cambessédes) O. Berg. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**. v. 26, n. 4, p. 805-810, out.-dez. 2006a.

VALLILO, M. I. et al. Identificação de terpenos no óleo essencial dos frutos de *Campomanesia adamantium* (Cambessédes) O. Berg - Myrtaceae. **Revista do Instituto Florestal**, v. 18, n. único, p. 15-22, dez. 2006b.

VIEIRA, R. F. et al. **Frutas nativas da região Centro-Oeste do Brasil**. Brasília: Embrapa. 2006. 322 p.

WHITE, P. F. et al. Ketamine - Its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, v. 56, p. 119-136, 1982.

WHO - World Health Organization. **WHO Traditional Medicine Strategy 2002 - 2005**. Geneva 2002.

XIAO, W. H.; BENNETTA, G. J. Effects of mitochondrial poisons on the neuropathic pain produced by the chemotherapeutic agents, paclitaxel and oxaliplatin. **Pain**. v. 153, n. 3, p. 704-709, 2012.

YOON, C. et al. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. **Pain**. v. 59, p. 369-376, 1994.

ZUNSZAIN, P. A. et al. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties. **Molecular Psychiatry**, p. 1-6, 2013.

5 ANEXOS

Anexo 1 - Artigo: Este trabalho deu origem ao artigo **“Toxicological analysis, antihypernociceptive, and antidepressant effects of *Campomanesia adamantium* bark from fruits in spared nerve injury model.”** que será submetido para o periódico Life Sciences (Fator de impacto: 2.555).