

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* em modelos experimentais**

**ARMANDO JORGE JUNIOR**

**Dourados - MS  
2019**

ARMANDO JORGE JUNIOR

Avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* em modelos experimentais

Área do CNPq: Ciências da Saúde.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cândida Aparecida Leite Kassuya

Dourados - MS  
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

J82a Jorge Junior, Armando

Avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de Piper vicosanum em modelos experimentais [recurso eletrônico] / Armando Jorge Junior. -- 2019. Arquivo em formato pdf.

Orientador: Cândida Aparecida Leite Kassuya.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2019.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Piper vicosanum. 2. . 3. migração de leucócitos. 4. . 5. nocicepção. 6. . 7. inflamação. I. Kassuya, Cândida Aparecida Leite. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



**UFGD**

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DO DISCENTE ARMANDO JORGE JUNIOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE REALIZADA EM 20 DE FEVEREIRO DE DOIS MIL E DEZENOVE (20/02/2019).**

Aos vinte dias de fevereiro de dois mil e dezenove as 08h, em sessão pública, realizou-se na Sala de Videoconferência da Biblioteca do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Exame de Qualificação intitulada "Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* em modelos de inflamação" apresentada pelo mestrando ARMANDO JORGE JUNIOR, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Profa. Dra. Cândida Aparecida Leite Kassuya/UFGD (presidente/orientador), Profa. Dra. Arielle Cristina Arena/UFGD (membro titular), Profa. Dra. Joyce Alencar Santos Radai/UFGD (membro titular) e Dr. Jonas da Silva Mota/UEMS (membro suplente). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Qualificação. Após o candidato ter apresentado a sua Qualificação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Apresentação, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido o candidato considerado APROVADO. Os membros da banca abaixo assinados atestam que o Profa. Dra. Arielle Cristina Arena participou de forma remota desta defesa de dissertação, considerando o candidato APROVADO conforme declaração anexa. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados, 20 de fevereiro de 2019.

Profa. Dra. Cândida Aparecida Leite Kassuya

Profa. Dra. Joyce Alencar Santos Radai

Profa. Dra. Arielle Cristina Arena \_\_\_\_\_ - Participação Remota

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

ATA HOMOLOGADA EM: \_\_/\_\_/\_\_, PELA PROPP/ UFGD.

Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa  
Assinatura e Carimbo



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

**UFGD**  
Universidade Federal  
da Grande Dourados

---

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM: CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS

**DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO À DISTÂNCIA - SÍNCRONA - EM BANCA DE DEFESA DE  
MESTRADO/ UFGD**

Às 13h do dia vinte e nove de março de dois mil e dezenove (29/03/2019), participei de forma síncrona com os demais membros que assinam a ata física deste ato público, da Banca de Defesa de Mestrado intitulado "Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* em modelos de inflamação" do discente ARMANDO JORGE JUNIOR, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Considerando o trabalho avaliado, as arguições de todos os membros da banca e as respostas dadas pelo candidato, formalizo para fins de registro, por meio deste, minha decisão de que o candidato pode ser considerado: APROVADO.

Atenciosamente,

**Profa. Dra. Arielle Cristina Arena**

Instituição e Programa de Pós-Graduação

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada esposa, Juliana Teixeira Oshiro, aos meus pais, Armando Jorge de Souza e Fatima Albertina Jorge da Costa, às minhas irmãs, Monique Jorge de Souza Garcia e Amanda Jorge de Souza Stefanello, à minha avó, Maria de Lourdes Bringel (*in memorian*) e a meus segundos pais, Ivani e Masanori.

## AGRADECIMENTO(S)

Agradeço primeiramente a Deus, “*que sustenta com vida a nossa alma, e não consente que sejam abalados os nossos pés*” (Salmos 66:9), que me concedeu saúde, força e foco para conquistar este feito em minha vida.

Esta conquista tornou-se possível pelo apoio incondicional que tive de pessoas maravilhosas que me rodeiam e que ao longo desta trajetória foram imprescindíveis, aos quais gostaria de deixar aqui registrados meus sinceros agradecimentos.

À minha esposa, Juliana Teixeira Oshiro, que sempre mostrou compreensão nos momentos mais difíceis em que fraquejei e considerei desistir desta caminhada, mas seu apoio foi pra mim prova do amor, sapiência, cuidado e acima de tudo, por acreditar que eu seria capaz de concluir, quando nem mesmo eu acreditei. Sou imensamente grato por tudo isso, sei que este aprendizado foi mutuo e veio por fortalecer nosso enlace e me faz, cada vez mais, te admirar e amar.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Cândida Aparecida Leite Kassuya, que acreditou em mim e em minha motivação em alcançar este sonho, sendo sempre companheira, resiliente, direcionando e orientando, oportunizando que minha evolução acadêmica, profissional e pessoal fosse a melhor possível. Além disso, sou grato pela amizade que construímos ao longo destes anos, sendo uma pessoa exemplar, dona de uma motivação e dedicação sem iguais. Pessoa ímpar em minha vida.

À minha mãe, Fatima Albertina Jorge da Costa, que é meu exemplo de caráter e dedicação à família, e ao meu Pai, Armando Jorge de Souza, exemplo de dedicação e de que devemos ter foco em tudo o que fazemos.

À minha avó, Maria de Lourdes Bringel (*in memoriam*), tendo em vista que ao longo desta trajetória ela foi morar com Deus, sendo responsável por importantes memórias da minha infância e de alguém que dedicou sua vida inteiramente à família e que sempre me motivou à busca de conhecimento.

Aos meus gestores do HU-UFGD, Dra Mariana Croda, Dr. José Flávio Sette de Souza, Dr. Ricardo do Carmo Filho e em especial à Dra. Renata Maronna Praça, amiga, e motivadora, que fez com que eu ingressasse nesta jornada de desenvolvimento acadêmico.

Aos meus colegas de trabalho do HU-UFGD, em especial à Laura Priscila Toledo Bernal, Cléber Massato Toda, Ana Paula Paula dos Santos e Jorge Paulo Sales de

Almeida, pois sem a compreensão e apoio destes, acredito que não teria conseguido a realização deste feito.

Aos colegas do meu grupo de pesquisa, especialmente Laura Priscila Toledo Bernal, Maicon Matos Leitão, Saulo Euclides Silva Filho, Roberto Mikio Kassuya, Angela Midori Kuraoka de Oliveira, Lidiane Schultz Branquinho e Joyce Alencar Santos Radai, todos foram importantes neste caminhar, com troca de conhecimentos, ajuda nos experimentos e pela força nos momentos difíceis, mas necessários, ao meu aprendizado.

À CAPES e ao CNPQ, pelo apoio financeiro.



## EPÍGRAFE\*

*“Se quiseres conhecer  
uma pessoa, não lhe  
pergunte o que pensa, mas  
sim o que ama”.*

(Santo Agostinho)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Arbusto de <i>Piper vicosanum</i> .....	13
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIEs: Anti-inflamatórios esteroidais;

AINEs: Anti-inflamatórios não-esteroidais;

AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico;

ANOVA: Análise de Variância;

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior;

CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais;

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico;

COX-1: Cicloxigenase-1;

COX-2: Cicloxigenase-2;

DAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos;

DDMS: Depositado no Herbário da Cidade de Dourados;

EEPV: Extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum*;

EROs: Espécies reativas de oxigênio;

FCS: Faculdade de Ciências da Saúde;

FUNDECT: Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul;

GC: Glicocorticoides;

GCR: Receptor glicocorticoide citosólico;

GM-CSF: Fator estimulador de colônias granulocíticas e macrófagos;

GR: Receptor de glicocorticoide;

i.a.: Injeção por via intra-articular;

i.p.: Injeção por via intraperitoneal;

i.pl: Injeção por via intrapleural;

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular I;

IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 $\beta$  ;

IL-1Ra6: Interleucina-1Ra6;

IL-6: Interleucina-6;

IL-8: Interleucina-8;

IL-10: Interleucina-10;

IL-17: Interleucina-17;

iNOS: Óxido nítrico sintase induzível;

MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno;

MPO: Mieloperoxidase;

NF- $\kappa$ B: Fator Nuclear kappa B;

NMDA: N-metil-D-Aspartato;

NO: Óxido Nítrico;

OMS: Organização Mundial de Saúde;

p38-MAPK: p38 proteína quinase ativada por mitógeno;

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos;

PBS-EDTA: Solução fosfato salina associado à etilenodiaminotetracético;

PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina do tipo E<sub>2</sub>;

PK-A: Proteína quinase-A;

PK-C: Proteína quinase-C

PMN: Polimorfonucleares;

PNPIC: Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares;

PNPMF: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos;

RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde;

s.c.: Injeção por via subcutânea;

SUS: Sistema Único de Saúde;

TGF- $\beta$ : Fator de crescimento transformador beta;

TLR: Receptor toll-like;

TLR-1: Receptor toll-like do tipo 1;

TLR-2: Receptor toll-like do tipo 2;

TLR-6: Receptor toll-like do tipo 6;

TNF: Fator de Necrose Tumoral;

TRPV1: Receptor transitório vanilóide-1;

UFGD: Universidade Federal da Grande Dourados;

VCAM-1: Molécula de adesão vascular 1;

# **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *Piper vicosanum* EM MODELOS EXPERIMENTAIS**

## **RESUMO**

*Piper vicosanum* é uma planta pertencente ao gênero *Piper*, utilizada na medicina popular como diurético, analgésico e anti-inflamatório. Na literatura, há relato da atividade anti-inflamatória do óleo essencial das folhas de *Piper vicosanum*, no entanto, ainda não há trabalhos avaliando o efeito anti-inflamatório do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum*. Dessa forma o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito anti-inflamatório e antinociceptivo do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* (EEPV) em modelos experimentais em camundongos. Para tanto, o EEPV foi testado por via oral em doses que variam de 100 a 700 mg/kg em modelo de pleurisia e na microcirculação do leito mesentérico *in situ*, induzidos por carragenina. Além disso, o EEPV foi testado por via oral na dose de 700 mg/kg nos modelos de artrite e peritonite induzidos por zymosan. Também foram realizados testes de nocicepção com injeção intraplantar de formalina e contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, onde os animais foram tratados com EEPV nas doses de 300 e 700 mg/kg. O EEPV foi capaz de inibir em 26 % (na dose 700 mg/kg) a migração de leucócitos para a pleura induzida pela carragenina. Do mesmo modo, reduziu o rolamento e adesão de leucócitos no modelo de microcirculação *in situ* (na dose 300 mg/kg) em 48,48 % e 48,20 %, respectivamente. Nos modelos de artrite e peritonite induzidos por zymosan, o tratamento com EEPV (na dose de 700 mg/kg) reduziu o recrutamento de leucócitos em 40 % e 41 %, respectivamente. Na análise antinociceptiva, EEPV exibiu atividade dose dependente (doses 300 e 700 mg/kg) nos modelos de injeção intraplantar de formalina e de contorções abdominais induzidos pelo ácido acético. Nossos resultados demonstraram pela primeira vez o potencial terapêutico do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum*.

**Palavras-chaves:** *Piper vicosanum*; migração de leucócitos; nocicepção; inflamação;

# EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF *Piper vicosanum* LEAVES IN EXPERIMENTAL MODELS

## ABSTRACT

*Piper vicosanum* is a plant belonging to the genus *Piper*, used in folk medicine as a diuretic, analgesic and anti-inflammatory. In the literature, there is a report of the anti-inflammatory activity of the essential oil of *Piper vicosanum* leaves, however, there are still no studies evaluating the anti-inflammatory effect of the ethanolic extract of the leaves of *Piper vicosanum*. Thus, the objective of the present study was to evaluate the anti-inflammatory and antinociceptive effect of the ethanolic extract of the leaves of *Piper vicosanum* (EEPV) in experimental models in mice. For this, the EEPV was orally tested at doses ranging from 100 to 700 mg / kg in the pleurisy model and carrageenin-induced *in situ* mesenteric bed microcirculation. In addition, EEPV was orally tested at a dose of 700 mg / kg in zymosan-induced arthritis and peritonitis models. Nociceptive tests with intraplantar formalin injection and abdominal contortions induced by acetic acid were also performed, where the animals were treated with EEPV at doses of 300 and 700 mg / kg. EEPV was able to inhibit the migration of leukocytes to the pleura induced by carrageenin in 26% (at the dose 700 mg / kg). Likewise, it reduced the bearing and adhesion of leukocytes in the *in situ* microcirculation model (at 300 mg / kg dose) in 48.48% and 48.20%, respectively. In zymosan-induced arthritis and peritonitis models, treatment with EEPV (at the dose of 700 mg / kg) reduced leukocyte recruitment by 40% and 41%, respectively. In the antinociceptive analysis, EEPV showed dose-dependent activity (doses 300 and 700 mg / kg) in the models of intraplantar injection of formalin and of abdominal writhings induced by acetic acid. Our results demonstrated for the first time the therapeutic potential of the ethanolic extract of *Piper vicosanum* leaves.

**Keywords:** *Piper vicosanum*; leukocyte migration; nociception; inflammation;

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
2.1 Plantas medicinais e o gênero Piper .....	11
2.3 Inflamação .....	13
2.4 Anti-inflamatórios .....	15
2.4.1 Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).....	15
2.4.2 Fármacos glicocorticoides (GC).....	16
2.5 Modelos de inflamação.....	16
2.5.1 Pleurisia induzida por carragenina .....	16
2.5.2 Nocicepção induzida pela formalina .....	17
2.5.3 Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético .....	17
2.5.4 Peritonite induzida por zymosan .....	18
2.5.5 Artrite induzida por zymosan .....	18
2.5.6 Microcirculação mesentérica <i>in situ</i> .....	18
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>19</b>
<b>5 APÊNDICES .....</b>	<b>28</b>
5.1 Artigo: Nutritional Neuroscience (Qualis B1).....	28
<b>6 ANEXOS .....</b>	<b>50</b>
6.1 Parecer de aprovação do comitê de ética.....	50
6.2 Certidão do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen).....	51



## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma das maiores biodiversidades do mundo, sobretudo no tocante a espécies vegetais (Leão, 2007). Apoiado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Who, 2002), quanto à difusão e valorização das plantas medicinais na atenção básica de saúde, o Brasil instituiu em 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (Brasil, 2006c) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (Brasil, 2006a). Em 2009, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos divulgou a 1ª Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Renuis) (Brasil, 2009). Estes marcos regulatórios ampliaram o número de municípios que disponibilizam fitoterápicos na atenção primária de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) em três vezes (Antonio *et al.*, 2014).

Produtos naturais de origem vegetal com atividade anti-inflamatória são considerados uma fonte importante para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, podendo minimizar os eventos adversos, quando comparado a medicamentos de uso convencional (Ribeiro *et al.*, 2018). O uso de fármacos com potencial anti-inflamatório é de fundamental importância nos tratamentos iniciais de doenças inflamatórias, tal como a artrite reumatóide, no sentido de promover o alívio da dor decorrente do processo inflamatório na capsula articular (Gegout *et al.*, 1995). Além disso, e com base no uso popular, a busca por diferentes princípios ativos com potencial anti-inflamatório é fundamental (Silva *et al.*, 2013; Carlino *et al.*, 2014) destacando-se plantas pertencentes ao gênero Piper.

Dentre alguns gêneros de plantas medicinais, o gênero Piper possui espécies com importância medicinal (Di Stasi, 2002) e ornamental (Judd, 2009), dentre estes destaca-se *Piper nigrum* L., popularmente conhecida como “pimenta-do-reino” (Semple, 1974). Apesar de alguns representantes amplamente conhecidos, algumas espécies seguem com poucos estudos relatados na literatura, como é o caso da *Piper vicosanum*.

*Piper vicosanum* foi relatada pela primeira vez em 1966 em Viçosa - Minas Gerais (Carvalho-Okano e Alves, 1998) e sua descrição de composição botânica em 1972 (Yuncker, 1972; Carvalho-Okano e Alves, 1998), sendo posteriormente relatada como espécie endêmica em regiões da mata atlântica brasileira (Geran Ri, 1972). Apesar de não haverem relatos quanto ao uso popular da espécie *Piper vicosanum*, outras espécies do gênero Piper com características botânicas similares são comumente utilizadas na medicina popular. A partir do conhecimento da composição particular do óleo essencial de *Piper vicosanum*, sobretudo quanto à presença de compostos monoterpênicos, o presente trabalho realizou a avaliação da

atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* em modelos experimentais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Plantas medicinais e o gênero *Piper*

Mesmo com o avanço tecnológico que permitiu o desenvolvimento da medicina, populações de países em desenvolvimento permanecem dependentes em até 80% de práticas tradicionais para cuidados primários de saúde e destas, 85% fazem uso de drogas vegetais ou fitoterápicos (Brasil, 2016; Wolkerstorfer *et al.*, 2016). Tal limitação de acesso se deve à insuficiência de recursos financeiros para obtenção de medicamentos (Matias *et al.*, 2013).

Neste contexto, como forma de melhoria das necessidades de saúde pública e após a década de 90, no Brasil, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), houve a progressão de políticas e diretrizes nacionais para a ampliação da oferta de práticas complementares no cuidado primário de saúde (Brasil, 2006a; b; 2008; 2009; 2016). Além disso, a integração de plantas medicinais (droga vegetal e fitoterápico) às políticas públicas permite a ampliação do arsenal terapêutico, renovação do conhecimento popular, preservação ecológica e incentivo à agricultura familiar (Rahman *et al.*, 2004; Antonio *et al.*, 2013).

No município de Dourados-MS, foi feita a identificação das espécies mais utilizadas na medicina popular, estando as pertencentes à família Piperaceae (10,8%) dentre as mais utilizadas (Alves *et al.*, 2008). Sendo *P. alduncum*, *P. amalago* e *P. umbellata* as espécies de *Piper* relatadas, utilizadas na forma de infusão das folhas no tratamento de queimaduras e de problemas gástricos, além de finalidades analgésica e anestésica (Alves *et al.*, 2008).

A família Piperaceae apresenta 5 gêneros, com mais de 3500 espécies de plantas no mundo (Yang e Chen, 2017), sendo muitas espécies desta família largamente conhecidas por sua aplicação na medicina popular (Mesquita *et al.*, 2006; Alves *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2014). Dentre os diferentes gêneros, estão plantas que compõem o gênero *Piper*, constituído por cerca de 2000 espécies (Prando *et al.*, 2014).

Espécies de *Piper* são popularmente conhecidas como “pimenta”, “pariparobacaapeba” e “falso jaborandi” (Kato e Furlan, 2007), além disso, algumas espécies de *Piper* possuem fins comerciais na produção de pimenta, dado o teor oleífero, possuindo também finalidade medicinal, dentre outras (Junqueira *et al.*, 2007; Kato e Furlan, 2007). A espécie de *Piper* mais conhecida é a *Piper nigrum* (pimenta do reino), utilizada popularmente como

condimento alimentício (Gutierrez *et al.*, 2013), com propriedades terapêuticas, demonstrando atividades analgésica e anti-inflamatória (Tasleem *et al.*, 2014).

No tocante ao uso popular, espécies de *Piper* possuem aplicações medicinais como emolientes, antirreumáticos, diuréticos, estimulantes, abortivos, anti-inflamatórios, antibacterianos, antifúngicos, antidermatofíticos (Gutierrez *et al.*, 2013), antitumorais (Arroyo-Acevedo *et al.*, 2015; Sanubol *et al.*, 2017) e antiparasitários (Prando *et al.*, 2014). As folhas e frutos são as principais partes utilizadas na forma de infusão ou decocção (Gutierrez *et al.*, 2013). Análises fitoquímicas de diferentes espécies do gênero *Piper* evidenciaram a presença de alcalóides, amidas, lignanas, neolignanas e terpenos (Parmar *et al.*, 1997; Hoff Brait *et al.*, 2015; Bernuci *et al.*, 2016), sendo que diferentes substâncias presentes na composição fitoquímica de espécies de *Piper* são atribuídas atividade sobre mediadores inflamatórios, como TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, PGE<sub>2</sub> (Wang-Sheng *et al.*, 2017) e NF- $\kappa$ B (Nandakumar *et al.*, 2017; Soutar *et al.*, 2017; Wang-Sheng *et al.*, 2017).

*Piper vicosanum* é um arbusto, monopodial, com folhas e ramos glabros, apresentando espigas eretas e curtas; flores monoclinas e desprovidas de perianto, com ovário súpero, uniovar e frutos drupáceos. Costuma crescer sob a sombra de outras árvores e troncos (Geran Ri, 1972; Hoff Brait *et al.*, 2015). Esta espécie de *Piper* ainda pouco estudada, mas apresenta características medicinais importantes. A composição do óleo essencial de *Piper vicosanum* coletado no Parque Estadual do Rio Doce, Minas Gerais, Brasil, foi descrita por cromatografia gasosa, acoplada a espectrometria de massas, tendo a constituição do óleo principalmente limoleno (45,5%),  $\alpha$ -pineno (6,1%), piperitona (3,4%), beta-cariofileno (1,4%),  $\alpha$ -selineno (3,2%), delta-cadineno (2,2%), espatulenol (0,3%), óxido de cariofileno (0,4%), B-pineno (0,2%) e vestígios de Linalol e Germacreno D, evidenciando composição distinta de outras espécies de *Piper* encontradas nas Américas, central e do norte (Mesquita *et al.*, 2006). O óleo das folhas da *Piper vicosanum* apresenta atividade anti-inflamatória que pode estar associada a diversos compostos como limoneno, Y-elemene e (alfa)-alaskene (Hoff Brait *et al.*, 2015). O óleo das folhas de *Piper vicosanum* não apresenta toxicidade aguda ou genotoxicidade (Gutierrez *et al.*, 2013; Hoff Brait *et al.*, 2015).

Análise fitoquímica do extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* (EEPV), foi descrito com presença de alcalóides, compostos fenólicos, taninos, esteróides e triterpenóides (Oesterreich *et al.*, 2015). Apesar disso, estudos sobre a *Piper vicosanum* (figura 1) seguem com poucos relatos na literatura em modelos experimentais de inflamação e nocicepção.



**Figura 1:** Arbusto de *Piper vicosanum* (Silva, 2013).

### 2.3 Inflamação

Inflamação é um processo biológico de identificação, regulação, contenção e reparação do dano tecidual (Vodovotz *et al.*, 2008; Oliveira Júnior *et al.*, 2016), caracteriza-se como fenômeno complexo, ativado por meio da imunidade inata, humoral e celular, em resposta à injúria tecidual, processo infeccioso ou exposição a contaminantes (Andrade *et al.*, 2007). Esse processo apresenta sinais clínicos característicos, tais como dor, calor, edema, rubor e perda de função (Lon *et al.*, 2012).

O desenvolvimento do processo inflamatório envolve diferentes tipos celulares e mediadores inflamatórios, de modo que a sinalização por meio de segundos mensageiros e proteínas plasmáticas permite o envolvimento coordenado e eficaz destas células (Mulla *et al.*, 2010). Em função de diferenças marcantes, o processo inflamatório é classificado em duas fases, aguda e crônica. Na fase inicial, aguda, com duração de poucas horas à alguns dias, ocorre à formação de edema, com presença de exsudato e migração de células, principalmente neutrófilos. Já a segunda fase, crônica, dura vários dias a meses. Destaca-se que na resposta aguda, há somente ativação da resposta imune inata. Já na fase crônica há resposta imunológica adaptativa e ativação da imunidade humoral e celular (Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004).

Na fase aguda, a injúria é percebida por mastócitos ou macrófagos presentes nos tecidos por meio do reconhecimento de receptores de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a danos (DAMPs), que liberam aminas pré-formadas e ativam citocinas pró-inflamatórias e eicosanoides. Estas substâncias amplificam o sinal químico e aumentam a permeabilidade vascular, levando a formação do edema e recrutamento de leucócitos (Headland e Norling, 2015).

O influxo de neutrófilos ocorre por meio de proteínas transmembrana, selectinas e intreginas, que permitem o rolamento e a adesão dos neutrófilos ao longo do endotélio inflamado (Diaz-Gonzalez *et al.*, 1995). Ao final da fase aguda e início da fase crônica, há migração de monócitos, que se diferenciam em macrófagos nos tecidos e iniciam a remoção de restos celulares, dando início à fase de resolução do processo inflamatório (Freire e Van Dyke, 2013; Weinstock e Fisher, 2019).

Com a sinalização de neutrófilos, há liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, que prolongam o tempo de vida de neutrófilos e permitem a quimiotaxia de macrófagos. As principais citocinas liberadas são a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF). Além disso, há secreção de fator estimulador de colônias granulocíticas e macrófagos (GM-CSF) e mieloperoxidase (MPO) (Oliveira *et al.*, 2011).

Ocorre ainda intensa migração celular que leva à degranulação e *burst* oxidativo de neutrófilos, com intensa produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), exercendo um importante mecanismo para morte do agente invasor (Kaulmann e Bohn, 2014). A migração de macrófagos, mediada pela presença de quimiocinas, citocinas e eicosanoides, ativa fatores de transcrição responsáveis pela liberação de cicloxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), quimiocinas e citocinas (Kaulmann e Bohn, 2014; Song *et al.*, 2019).

A ação da fosfolipase-A<sub>2</sub> resulta na formação de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos, a partir da metabolização pela enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2) (Hohjoh *et al.*, 2014). A COX-1 é constitutiva e possui ação fisiológica citoprotetora sobre a mucosa gástrica, manutenção da homeostase renal e agregação plaquetária. Já COX-2, é frequentemente referida como isoforma induzida, envolvida na produção de prostaglandinas durante o processo inflamatório. Além do envolvimento em processos inflamatórios, a COX-2 também está relacionada com o crescimento e formação tumoral (Silva *et al.*, 2017).

A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) é o principal prostanóide pró-inflamatório envolvido na hipersensibilidade dolorosa, periférica e central (Hohjoh *et al.*, 2014). A sensibilização de nervos aferentes, para condução de estímulos nocivos (Julius e Basbaum, 2001), ocorre por

meio da ativação de canais de sódio e cálcio, reduzindo o influxo de potássio, e aumentando o cálcio intracelular nos neurônios aferentes. Isso leva à ativação de receptores purinérgicos que sensibilizam o receptor transitório vanilóide-1 (TRPV1) e aumenta a sensibilidade de receptores a bradicinina via proteína quinase (PK-A e PK-C) produzindo assim, hiperalgesia e alodínia (Andrade *et al.*, 2012). A sensibilização central via PGE<sub>2</sub> pré-sináptica ocorre quando há liberação de cálcio e neurotransmissores como glutamato e substância P. Já PGE<sub>2</sub> pós-sináptica potencializa os receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) e  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (Chen *et al.*, 2013) e fosforila a liberação de neurotransmissores inibitórios como a glicina (Harvey *et al.*, 2004).

A resolução do processo inflamatório é mediada por citocinas anti-inflamatórias, anti-proliferativas e pró-resolução, como as resolvinas (Bannenberg, 2009) e lipoxinas (Pirault e Back, 2018), além do controle da migração de leucócitos, edema, permeabilidade vascular e da produção de citocinas anti-inflamatórias (Alessandri *et al.*, 2013; Chandrasekharan e Sharma-Walia, 2015; Pirault e Back, 2018).

## **2.4 Anti-inflamatórios**

### **2.4.1 Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

AINEs representam a classe de medicamentos mais usados e prescritos do mundo (Varga *et al.*, 2017). No Brasil, cerca de 30% da população idosa utiliza AINES de maneira contínua, estando o paracetamol, ibuprofeno e diclofenaco de sódio, respectivamente, entre os mais utilizados (Ely *et al.*, 2015). Além disso, em populações especiais como gestantes e crianças menores de 6 meses, apesar da existência de estudos que contestem a segurança, utilizam AINEs como o ibuprofeno com frequência (Section on Clinical *et al.*, 2011; Ben Maamar *et al.*, 2017). O uso destes se dá em razão da eficiência no controle de sinais clínicos da inflamação (Ferreira, 2002).

O mecanismo de ação dos AINEs, envolvido no controle da inflamação, se dá pela inibição não seletiva de isoformas da enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2) (Kawahara *et al.*, 2015) ou ainda seletivamente à COX-2 (Chen *et al.*, 2008). Isto leva à redução da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanas, a partir do ácido araquidônico (Kawahara *et al.*, 2015). A inibição das COX-1 e COX-2 permite o controle do processo inflamatório (Marnett, 2009). No entanto, está associado ao desenvolvimento de eventos adversos, como efeitos gastrointestinais e complicações cardiovasculares (Tarp *et al.*, 2012), além de possíveis malformações fetais (Ben Maamar *et al.*, 2017).

## **2.4.2 Fármacos glicocorticoides (GC)**

GC ou anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) são hormônios esteroides derivados do metabolismo do colesterol, podendo ser endógenas ou exógenas, com atividade mediada por um conjunto de pelo menos 16 isoformas de receptor de glicocorticoide (GR) (Chrousos e Kino, 2007). Essas isoformas são eficientes no controle inflamatório, além disso, apresentam efeitos pleiotrópicos atuando na regulação do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos; sistemas imunes inato e adaptativo; regulação homeostática; processos reprodutivos; no crescimento e funções cerebrais como excitação, cognição, humor, sono, memória e comportamento (Beck *et al.*, 2009; Bereshchenko *et al.*, 2018).

Em função da alta lipofílicidade, o GC possui passagem facilitada através da membrana celular, isso permite a interação do GC ao receptor glicocorticoide citosólico (GCR), com a formação do complexo esteroide-receptor (Fernandes *et al.*, 2008). Após a translocação do complexo, há ligação ao DNA podendo desencadear a transcrição gênica de moléculas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10), interleucina-1Ra6 (IL-1Ra6), fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e uteroglobulina (Benson, 2005). Dessa forma, os GC interferem na ativação de fatores de transcrição, inibindo citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF, NF-kB e também moléculas de adesão ICAM-1 e E-selectina (Longui, 2007; Bereshchenko *et al.*, 2018).

Os principais representantes dessa classe são hidrocortisona, prednisona, prednisolona e dexametasona. Doses farmacológicas dos GC variam em função do objetivo terapêutico almejado, se anti-inflamatório, antialérgico ou imunomodulador. Quando usados por período prolongado, há amplificação de eventos adversos, podendo apresentar supressão do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e síndrome de Cushing, até mudanças no estado mental (Spies *et al.*, 2011)

## **2.5 Modelos de inflamação**

### **2.5.1 Pleurisia induzida por carragenina**

Conforme anteriormente relatado, a injeção de carragenina (i.p.) leva à inflamação aguda da cavidade pleural, com extravasamento de leucócitos polimorfonucleares na fase inicial, principalmente neutrófilos, e macrófagos na fase tardia (Saleh *et al.*, 1996), seguido da produção de citocinas pró-inflamatórias (Hajhashemi *et al.*, 2010), caracterizando-o com perfil bifásico (4 e 48h) (Saleh *et al.*, 1999), com ápice da infiltração e formação de edema na quarta hora após a administração (Coelho, 2009).

No modelo de pleurisia induzido por carragenina, há liberação de EROs, especialmente NO (Tracey *et al.*, 1995) e é observada atividade da iNOS sobre as células inflamatórias na cavidade pleural. A importância do NO no processo inflamatório também foi demonstrada em outros modelos de inflamação por carragenina, como no edema de pata (Ialenti *et al.*, 1992). Além disso, há aumento dos níveis de mieloperoxidase (MPO), atuando como marcador de migração leucocitária na formação do exsudato inflamatório (Krawisz *et al.*, 1984; Rao *et al.*, 1993) e liberação de bradicinina. Assim, modulando a resposta inflamatória por meio do aumento da liberação de MPO, migração leucocitária e extravasamento plasmático (Hall, 1992; Marceau, 1995; Hall e Morton, 1997). Outra amina pré-formada é a histamina, com importante papel no aumento da permeabilidade vascular, formação de prostanóides e secreção de citocinas (Fröde, 2000).

### **2.5.2 Nociceção induzida pela formalina**

Este modelo de nociceção permite a inferência do mecanismo envolvido no controle da dor (Randolph e Peters, 1997). Caracterizado por um padrão bifásico bem definido, o comportamento dos modelos experimentais após a injeção intraplantar de formalina, se define em fase I ou neurogênica (0 a 5 minutos), com liberação neurotransmissores excitatórios, substância P e NO, o que permite a estimulação de nociceptores de fibras aferentes do tipo C e, em parte, de fibras do tipo A $\delta$ , conduzindo assim o sinal nocivo. Já a fase II ou inflamatória (15 a 30 minutos), há liberação de mediadores inflamatórios como bradicinina, histamina, citocinas e prostaglandinas (Dubuisson e Dennis, 1977; Hunskaar e Hole, 1987; Martins *et al.*, 2006).

O controle da resposta nociceptiva na fase I é realizada apenas por substâncias que atuam a nível central, como analgésicos opióides, a exemplo da morfina, podendo estas substâncias atuarem também no controle da fase II. Em contrapartida, na fase II, cujo mecanismo é mediado pela inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas, o controle da nociceção é realizado por substâncias de ação periférica, a exemplo dos AINEs (Rosland *et al.*, 1990).

### **2.5.3 Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético**

A nociceção induzida pela injeção intraperitoneal de ácido acético é um modelo clássico amplamente aceito na pesquisa de substâncias com atividade antinociceptiva, onde tanto a dor neurogênica quanto a inflamatória estão envolvidas (Ossipov *et al.*, 2010). Neste modelo, o ácido acético induz contorções abdominais, caracterizadas pela contração do



músculo abdominal em conjunto com o alongamento dos membros traseiros, tal modelo permite a análise do potencial antinociceptivo na dor aguda (Batista, 2016). Com o desenvolvimento do efeito algésico pelo ácido acético, ocorre a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, serotonina, bradicinina e prostaglandinas (Bahamonde *et al.*, 2013).

#### **2.5.4 Peritonite induzida por zymosan**

Ensaio utilizado para avaliação de atividade anti-inflamatória aguda, por meio da observação do número de leucócitos migrantes para a área agredida. A ativação celular e a liberação de mediadores inflamatórios são efeitos desencadeados pelo zymosan administrado na cavidade peritoneal. Este modelo mimetiza o processo inflamatório agudo decorrente de infecção induzida por leveduras (Kolaczowska *et al.*, 2008).

#### **2.5.5 Artrite induzida por zymosan**

O zymosan é um agente flogístico utilizado tradicionalmente em modelos experimentais, sendo obtido a partir da membrana de fungos *Saccharomyces cerevisiae* (Frasnelli *et al.*, 2005). Seu uso como agente flogístico se dá em função de induzir a formação de edema e a formação de exsudato na região, devido ao aumento da permeabilidade vascular e transmigração de células PMN (Frasnelli *et al.*, 2005). Além disso, o zymosan leva à hipernocicepção, entre 3 e 4 horas da indução (Rocha *et al.*, 1999; Da Rocha *et al.*, 2004).

O modelo de artrite induzida por zymosan foi utilizado para observação do potencial de redução do processo inflamatório na capsula articular, como forma de observar *in vivo* o envolvimento do sistema imunológico e a inflamação desencadeada. Os sinais da artrite são observados após 6 horas da administração do agente flogístico (Gegout *et al.*, 1995), que coincide com o pico de infiltração celular (Rocha *et al.*, 1999; Da Rocha *et al.*, 2004). O processo inflamatório é desencadeado pelo zymosan causa a liberação de citocinas pró-inflamatórias que, por meio de receptores *Toll-like 2*, ativam o fator de transcrição NF- $\kappa$ B (Ozinsky *et al.*, 2000; Sato *et al.*, 2003; Kawai e Akira, 2007).

#### **2.5.6 Microcirculação mesentérica *in situ***

Modelos experimentais de inflamação tendo a carragenina como agente inflamatório são classicamente utilizados. A carragenina é um polissacarídeo sulfatado, obtido a partir do musgo-da-irlanda (*Chondrus crispus*) (Di Rosa *et al.*, 1972). A carragenina induz a migração de neutrófilos por mecanismo indireto, ativa macrófagos, induz a secreção de citocinas (TNF,

IL-6, IL-1 $\beta$ ), formação de metabólitos do ácido araquidônico e de EROs (Alencar *et al.*, 2010).

No tocante à microcirculação mesentérica, a migração celular do meio intravascular ao tecido lesado é desencadeado em nível microvascular, predominantemente em vênulas pós-capilares, onde há a interação de células do endotélio e moléculas de adesão expressas por neutrófilos, induzidos por mediadores e citocinas inflamatórias (Smith, 1993; Edwards e Hallett, 1997). No processo inflamatório agudo induzido pela carragenina, após a expressão de moléculas de adesão, o endotélio vascular se torna suscetível à interação, permitindo a ocorrência da rolagem, adesão, transmigração e diapedese para a área afetada (Calixto *et al.*, 2004). Tais processos são mediados por citocinas como a interleucina-17 (IL-17), que sinaliza a expressão de moléculas de adesão ao endotélio (E-selectina, VCAM-1 ou ICAM-1) dependente da via p38-MAPK (Nogueira De Melo *et al.*, 2011).

### 3 OBJETIVOS

#### GERAL

Determinar o potencial anti-inflamatório e antinociceptivo do extrato etanólico obtido a partir das folhas de *Piper vicosanum* em modelos experimentais.

#### ESPECÍFICOS

Verificar se o extrato etanólico das folhas de *Piper vicosanum* inibem:

- i. A migração leucocitária em modelos de pleurisia, artrite, peritonite e microcirculação *in situ*;
- ii. A nocicepção em modelos de injeção intraplantar de formalina e de contorções abdominais induzidas pela injeção intraperitoneal de ácido acético;

### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, N. M. et al. An anti-inflammatory lectin from *Luetzelburgia auriculata* seeds inhibits adhesion and rolling of leukocytes and modulates histamine and PGE2 action in acute inflammation models. **Inflammation research**, v. 59, n. 4, p. 245-54, Apr 2010.

ALESSANDRI, A. L. et al. Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology and therapeutics**, v. 139, n. 2, p. 189-212, Aug 2013.

ALVES, E. O. et al. Levantamento etnobotânico e caracterização de plantas medicinais em fragmentos florestais de Dourados-MS. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 32, p. 651-658, 2008.

ANDRADE, E. L.; MEOTTI, F. C.; CALIXTO, J. B. TRPA1 antagonists as potential analgesic drugs. **Pharmacology and therapeutics**, v. 133, n. 2, p. 189-204, Feb 2012.

ANDRADE, S. F. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 109, n. 3, p. 464-71, Feb 12 2007.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 17, p. 615-633, 2013.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Phytotherapy in primary health care. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, p. 541-553, 2014.

ARROYO-ACEVEDO, J. et al. Protective Effect of Piper aduncum Capsule on DMBA-induced Breast Cancer in Rats. **Breast cancer: basic and clinical research**, v. 9, p. 41-8, 2015.

BAHAMONDE, S. M. A. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of an aqueous extract of *Chiliodendron diffusum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, p. 699-705, 2013.

BANNENBERG, G. L. Resolvins: Current understanding and future potential in the control of inflammation. **Current opinion in drug discovery and development**, v. 12, n. 5, p. 644-58, Sep 2009.

BATISTA, E. K. F. T., H.I.; LIRA, S.R.S.; MULLER, J.B.B.S.; SILVA, L.L.B.; BATISTA, M.C.S. Atividades antinociceptiva e antiinflamatória do extrato etanólico de *Luehea divaricata*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, p. 433-441, 2016.

BECK, I. M. et al. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. **Endocrine reviews**, v. 30, n. 7, p. 830-82, Dec 2009..

BEN MAAMAR, M. et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. **Scientific Reports**, v. 7, p. 44184, 03/10/online 2017.

BENSON, M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. **Curr Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 5, n. 1, p. 31-5, Feb 2005.

BERESHCHENKO, O.; BRUSCOLI, S.; RICCARDI, C. Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1332, 2018.

BERNUCI, K. Z. et al. Evaluation of Chemical Composition and Antileishmanial and Antituberculosis Activities of Essential Oils of Piper Species. **Molecules**, v. 21, n. 12, Dec 12 2016.

BRASIL. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. 2006a. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_fitoterapicos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf)>. Acesso em: 26 jan 2019.

\_\_\_\_\_. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. 2006b. Disponível em: < <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf> >. Acesso em: 26 jan 2019.

\_\_\_\_\_. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica**, 2006c. Disponível em: < <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf> >.

\_\_\_\_\_. Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos dezembro de 2008. 2008. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960\\_09\\_12\\_2008.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html) >. Acesso em: 23 jan 2019.

\_\_\_\_\_. Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS - RENISUS. 2009. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf> >. Acesso em: 26 jan 2019.

\_\_\_\_\_. Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos., p. 190, 2016. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_programa\\_nacional\\_plantas\\_mediciniais\\_fitoterapicos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_mediciniais_fitoterapicos.pdf) >. Acesso em: 26 jan 2019.

CALIXTO, J. B. et al. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. **Planta medica**, v. 70, n. 2, p. 93-103, Feb 2004.

CARLINO, E.; FRISALDI, E.; BENEDETTI, F. Pain and the context. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 10, n. 6, p. 348-55, Jun 2014.

CARVALHO-OKANO, R. M. D.; ALVES, S. A. M. Piperaceae C. Agardh da Estação Experimental Mata do Paraíso, Viçosa, MG. **Acta Botanica Brasilica**, v. 12, p. 497-513, 1998.

CHANDRASEKHARAN, J. A.; SHARMA-WALIA, N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. **Journal of inflammation research**, v. 8, p. 181-92, 2015.

CHEN, L.; YANG, G.; GROSSER, T. Prostanoids and inflammatory pain. **Prostaglandins and other lipid mediators**, v. 104-105, p. 58-66, Jul-Aug 2013.

CHEN, Y. F. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health technology assessment**, v. 12, n. 11, p. 1-278, iii, Apr 2008.

CHROUSOS, G. P.; KINO, T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. **Stress**, v. 10, n. 2, p. 213-9, Jun 2007.

COELHO, C. D. F. Avaliação do efeito anti-inflamatório do óxido nítrico administrado por via inalatório no modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina em camundongos. **Instituto de Ciências Biomédicas**, Universidade de São Paulo – USP, 2009.

DA ROCHA, F. A. et al. Blockade of leukotriene B4 prevents articular incapacitation in rat zymosan-induced arthritis. **European journal of pharmacology**, v. 497, n. 1, p. 81-6, Aug 2004.

DI ROSA, M.; SORRENTINO, L.; PARENTE, L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and leucocyte emigration. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 24, n. 7, p. 575-7, Jul 1972.

DI STASI, L. C. H.-L., C.A.; MARIOT, A.; PORTILHO, W.G. & REIS, M.S. . **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. São Paulo: 2002.

DIAZ-GONZALEZ, F. et al. Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. **The Journal of clinical investigation**, v. 95, n. 4, p. 1756-65, Apr 1995.

DUBUISSON, D.; DENNIS, S. G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. **Pain**, v. 4, n. 2, p. 161-74, Dec 1977.

EDWARDS, S. W.; HALLETT, M. B. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. **Immunology today**, v. 18, n. 7, p. 320-4, Jul 1997.

ELY, L. S. et al. Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, p. 475-485, 2015.

FERNANDES, A. M.; VALERA, F. C. P.; ANSELMO-LIMA, W. T. Mecanismos de ação dos corticosteróides na polipose rinossinusal. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, p. 279-283, 2008.

FERREIRA, S. H. Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. **International journal of clinical practice. Supplement**, n. 128, p. 2-10, Jul 2002.

FRASNELLI, M. E. et al. TLR2 modulates inflammation in zymosan-induced arthritis in mice. **Arthritis research and therapy**, v. 7, n. 2, p. R370-9, 2005.

FREIRE, M. O.; VAN DYKE, T. E. Natural resolution of inflammation. **Periodontology 2000**, v. 63, n. 1, p. 149-64, Oct 2013.

FRÖDE, T. S. Mediadores e mecanismos envolvidos na pleurisia induzida pela carragenina em camundongos. **Departamento de Farmacologia**, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, 2000.

GEGOUT, P. et al. Zymosan-induced arthritis in rats. II. Effects of anti-inflammatory drugs. **Life sciences**, v. 56, n. 20, p. PL389-94, 1995.

GERAN RI, G. N., MACDONALD MM, SCHUMACHER AM, ABBOTT BJ. *Piper arborescens* contra leucemia linfocítica. 1972.

GUTIERREZ, R. M.; GONZALEZ, A. M.; HOYO-VADILLO, C. Alkaloids from Piper: a review of its phytochemistry and pharmacology. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 2, p. 163-93, Feb 2013.

HAJHASHEMI, V. et al. Central and peripheral anti-inflammatory effects of maprotiline on carrageenan-induced paw edema in rats. **Inflammation research**, v. 59, n. 12, p. 1053-9, Dec 2010.

HALL, J. M. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. **Pharmacology and therapeutics**, v. 56, n. 2, p. 131-90, Nov 1992.

HALL, J. M.; MORTON, I. K. M. 2 - The Pharmacology and Immunopharmacology of Kinin Receptors. In: FARMER, S. G. (Ed.). **The Kinin System**. London: Academic Press, 1997. p.9-43. ISBN 978-0-12-249340-9.

HARVEY, R. J. et al. GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. **Science**, v. 304, n. 5672, p. 884-7, May 7 2004.

HEADLAND, S. E.; NORLING, L. V. The resolution of inflammation: Principles and challenges. **Seminars in immunology**, v. 27, n. 3, p. 149-60, May 2015.

HOFF BRAIT, D. R. et al. Toxicological analysis and anti-inflammatory effects of essential oil from Piper vicosanum leaves. **Regulatory toxicology and pharmacology**, v. 73, n. 3, p. 699-705, Dec 2015.

HOHJOH, H. et al. Prostanoid receptors and acute inflammation in skin. **Biochimie**, v. 107 Pt A, p. 78-81, Dec 2014.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, n. 1, p. 103-14, Jul 1987.

IALENTI, A. et al. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. **European journal of pharmacology**, v. 211, n. 2, p. 177-82, Feb 1992.

JUDD, W. S. C., C.S.; KELLOGG, E.A., STEVENS, P.F. & DONOGHUE, M.J. . **Sistemática vegetal: um enfoque filogenético**. Porto Alegre. 3 ed., 2009.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. 6852, p. 203-10, Sep 13 2001.

JUNQUEIRA, A. P. F. et al. Clastogenicity of Piper cubeba (Piperaceae) seed extract in an in vivo mammalian cell system. **Genetics and Molecular Biology**, v. 30, p. 656-663, 2007.

KATO, M.; FURLAN, M. **Chemistry and evolution of the Piperaceae**. p. 529-538. 2007.

KAULMANN, A.; BOHN, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress--implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. **Nutrition research**, v. 34, n. 11, p. 907-29, Nov 2014.

KAWAHARA, K. et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1851, n. 4, p. 414-21, Apr 2015.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. **Trends in molecular medicine**, v. 13, n. 11, p. 460-9, Nov 2007.

KOLACZKOWSKA, E.; ARNOLD, B.; OPDENAKKER, G. Gelatinase B/MMP-9 as an inflammatory marker enzyme in mouse zymosan peritonitis: comparison of phase-specific and cell-specific production by mast cells, macrophages and neutrophils. **Immunobiology**, v. 213, n. 2, p. 109-24, 2008.

KRAWISZ, J. E.; SHARON, P.; STENSON, W. F. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. **Gastroenterology**, v. 87, n. 6, p. 1344-50, Dec 1984.

LEÃO, R. B. A. F., M.R.C.; JARDIM, M.A.G. . Levantamento de plantas de uso terapêutico no município de Santa Bárbara do Pará, Estado do Pará,. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, p. 21-25, 2007.

LON, H. K.; LIU, D.; JUSKO, W. J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in inflammation. **Critical reviews in biomedical engineering**, v. 40, n. 4, p. 295-312, 2012.

LONGUI, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p. S163-S171, 2007.

MARCEAU, F. Kinin B1 receptors: a review. **Immunopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 1-26, Jun 1995.

MARNETT, L. J. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 49, p. 265-90, 2009.

MARTINS, M. A.; DE CASTRO BASTOS, L.; TONUSSI, C. R. Formalin injection into knee joints of rats: pharmacologic characterization of a deep somatic nociceptive model. **The journal of pain**, v. 7, n. 2, p. 100-7, Feb 2006.

MATIAS, E. F. et al. Biological Activities and Chemical Characterization of *Cordia verbenacea* DC. as Tool to Validate the Ethnobiological Usage. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2013, p. 164215, 2013.

MESQUITA, J. M. O. et al. Essential Oil Constituents of *Piper vicosanum* Yunker from the Brazilian Atlantic Forest. **Journal of Essential Oil Research**, v. 18, n. 4, p. 392-395, 2006/07/01 2006.

MULLA, W. et al. Antioxidant, Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of Ethanolic Extract of Leaves of *Alocasia indica* (Schott.). **Journal of young pharmacists**, v. 2, n. 2, p. 137-43, Apr 2010.

NANDAKUMAR, N. et al. Synthesis of coumapherine derivatives: Their NF-kappaB inhibitory effect, inhibition of cell migration and their cytotoxic activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 125, p. 1076-1087, Jan 05 2017.

NOGUEIRA DE MELO, G. A. et al. Inhibitory effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oil on leukocyte migration in vivo and in vitro. **Journal of natural medicines**, v. 65, n. 1, p. 241-6, Jan 2011.

OLIVEIRA, C. M. B. D. et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, p. 260-265, 2011.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. D.; PORTELLA JUNIOR, C. S. A.; COHEN, C. P. Inflammatory mediators of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 35-42, 2016.

OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 11, p. 3779-87, Nov 2010.

OZINSKY, A. et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 25, p. 13766-71, Dec 2000.

PARMAR, V. S. et al. Phytochemistry of the genus Piper. **Phytochemistry**, v. 46, n. 4, p. 597-673, 1997.

PIRAULT, J.; BACK, M. Lipoxin and Resolvin Receptors Transducing the Resolution of Inflammation in Cardiovascular Disease. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1273, 2018.

PRANDO, T. B. et al. Amides from Piper as a Diuretic: Behind the Ethnopharmacological Uses of Piper glabratum Kunth. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2014, p. 615109, 2014.

RAHMAN, M. A. et al. Medicinal plant diversity in the flora of Saudi Arabia 1: a report on seven plant families. **Fitoterapia**, v. 75, n. 2, p. 149-61, Mar 2004.

RANDOLPH, B. C.; PETERS, M. A. Analgesic effectiveness of ketorolac compared to meperidine in the rat formalin test. **Anesthesia progress**, v. 44, n. 1, p. 11-6, 1997.

RAO, T. S. et al. Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation. **Inflammation**, v. 17, n. 6, p. 723-41, Dec 1993.

RIBEIRO, V. P. et al. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. **Pharmaceutical biology**, v. 56, n. 1, p. 253-268, Dec 2018.

ROCHA, F. A. et al. Periarthritis promotes gait disturbance in zymosan-induced arthritis in rats. **Inflamm Res**, v. 48, n. 9, p. 485-90, Sep 1999. ISSN 1023-3830. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522803>>.



ROSLAND, J. H. et al. The formalin test in mice: effect of formalin concentration. **Pain**, v. 42, n. 2, p. 235-42, Aug 1990.

SALEH, T. S.; CALIXTO, J. B.; MEDEIROS, Y. S. Anti-inflammatory effects of theophylline, cromolyn and salbutamol in a murine model of pleurisy. **British journal of pharmacology**, v. 118, n. 3, p. 811-9, Jun 1996.

\_\_\_\_\_. Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. **Peptides**, v. 20, n. 8, p. 949-56, 1999.

SANUBOL, A. et al. Pre-Clinical Evaluation of Extracts and Essential Oils from Betel-Like Scent Piper Species Identified Potential Cancer Treatment. **African journal of traditional, complementary, and alternative medicines**, v. 14, n. 1, p. 89-102, 2017.

SATO, M. et al. Direct binding of Toll-like receptor 2 to zymosan, and zymosan-induced NF-kappa B activation and TNF-alpha secretion are down-regulated by lung collectin surfactant protein A. **Journal of immunology**, v. 171, n. 1, p. 417-25, Jul 1 2003.

SECTION ON CLINICAL, P. et al. Fever and antipyretic use in children. **Pediatrics**, v. 127, n. 3, p. 580-7, Mar 2011.

SEMPLE, K. S. Pollination in Piperaceae. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v. vol. 61, p. 868-871, 1974.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385-405, Sep 2004.

SILVA, A. V. D. Fenologia de *Piper gaudichaudianum* kunth e *P. vicosanum* yunck. (Piperaceae) em fragmento de floresta atlântica, com enfoque na biologia floral de *P. vicosanum*. Universidade Federal de Viçosa, Programa de Pós-Graduação em Botânica, 2013.

SILVA, J. C. et al. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. p. 18-23, 2013. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2013-94-1-2.pdf>>.

SILVA, R. H. M. et al. Antinociceptive Activity of *Borreria verticillata*: In vivo and In silico Studies. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 283, 2017.

SMITH, C. W. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 71, n. 1, p. 76-87, Jan 1993.

SONG, S.; DANG, M.; KUMAR, M. Anti-inflammatory and renal protective effect of gingerol in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats via inflammatory mechanism. **Inflammopharmacology**, Mar 2 2019.

SOUTAR, D. A. et al. Piperine, a Pungent Alkaloid from Black Pepper, Inhibits B Lymphocyte Activation and Effector Functions. **Phytotherapy research**, v. 31, n. 3, p. 466-474, Mar 2017.

SPIES, C. M. et al. Prednisone chronotherapy. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 29, n. 5 Suppl 68, p. S42-5, Sep-Oct 2011.

TARP, S. et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arthritis and rheumatism**, v. 64, n. 11, p. 3511-21, Nov 2012.

TASLEEM, F. et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of Piper nigrum L. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 7S1, p. S461-8, Sep 2014.

TRACEY, W. R. et al. The nitric oxide synthase inhibitor, L-NG-monomethylarginine, reduces carrageenan-induced pleurisy in the rat. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 273, n. 3, p. 1295-9, Jun 1995.

VARGA, Z.; SABZWARI, S. R. A.; VARGOVA, V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. **Cureus**, v. 9, n. 4, p. e1144, Apr 2017.

VODOVOTZ, Y. et al. Translational systems biology of inflammation. **PLoS computational biology**, v. 4, n. 4, p. e1000014, Apr 25 2008.

WANG-SHENG, C. et al. Piperine attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in BV2 microglia. **International immunopharmacology**, v. 42, p. 44-48, Jan 2017.

WANG, Y. H. et al. Anticancer principles from medicinal piper ( hu jiao) plants. **Journal of traditional and complementary medicine**, v. 4, n. 1, p. 8-16, Jan 2014.

WEINSTOCK, A.; FISHER, E. A. Methods to Study Monocyte and Macrophage Trafficking in Atherosclerosis Progression and Resolution. **Methods in molecular biology**, v. 1951, p. 153-165, 2019.

WHO. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. 2002. Disponível em: <[http://www.wpro.who.int/health\\_technology/book\\_who\\_traditional\\_medicine\\_strategy\\_2002\\_2005.pdf](http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf)>. Acesso em: 26 jan 2019.

WOLKERSTORFER, A.; HANDLER, N.; BUSCHMANN, H. New approaches to treating pain. **Bioorganic and medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 4, p. 1103-19, Feb 15 2016.

YANG, S. Z.; CHEN, P. H. Cambial variations of Piper (Piperaceae) in Taiwan. **Botanical studies**, v. 58, n. 1, p. 17, Dec 2017.

YUNCKER, T. G. **The Piperaceae of Brazil**. 1972.

## **5 APÊNDICES**

### **5.1 Artigo: Nutritional Neuroscience (Qualis B1)**

<https://www.editorialmanager.com/nns/default.aspx>



A pedido do autor os Apêndices foram retirados do pdf.

## 6 ANEXOS

### 6.1 Parecer de aprovação do comitê de ética



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

#### COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Dourados-MS, 30 de março de 2018.

#### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "**Atividade anti-inflamatória, analgésica e antidepressiva de *Piper vicosanum***", registrada sob o protocolo de nº 37/2017, sob a responsabilidade de *Cândida Aparecida Leite Kassuya e Armando Jorge Junior* – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFGD) da Universidade Federal da Grande Dourados, em reunião de 17/11/2017.

<i>Finalidade</i>	( ) Ensino ( X ) Pesquisa Científica
<i>Vigência da autorização</i>	22/04/2018 a 31/03/2019
<i>Espécie/linhagem/raça</i>	<i>Rattus norvegicus – Wistar / Mus musculus</i>
<i>Nº de animais</i>	255
<i>Peso/idade</i>	60 dias
<i>Sexo</i>	<i>Swiss – 147 machos e 48 fêmeas/ Wistar - 60 machos</i>
<i>Origem</i>	Biotério Central da Universidade Federal da Grande Dourados- UFGD

Melissa Negrão Sepulveda  
Coordenadora CEUA

## 6.2 Certidão do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen)



Ministério do Meio Ambiente  
**CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**  
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

**Certidão**  
**Cadastro nº AE032EB**

Declaramos, nos termos do art. 41 do Decreto nº 8.772/2016, que o cadastro de acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado, abaixo identificado e resumido, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado foi submetido ao procedimento administrativo de verificação e não foi objeto de requerimentos admitidos de verificação de indícios de irregularidades ou, caso tenha sido, o requerimento de verificação não foi acatado pelo CGen.

Número do cadastro: **AE032EB**  
 Usuário: **ARMANDO JORGE JUNIOR**  
 CPF/CNPJ: **010.674.591-38**  
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**  
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

### Espécie

**Piper vicosanum**

**Piper vicosanum**

### Fonte do CTA

**CTA de origem não identificável**

Título da Atividade: **Atividade anti-inflamatória, analgésica e antidepressiva de Piper vicosanum**

### Equipe

<b>Cândida A. Leite Kassuya</b>	<b>UFGD</b>
<b>Márcia Midori Shinzato</b>	<b>UFGD</b>
<b>Laura Priscila Toledo Bernal</b>	<b>HU-UFGD</b>
<b>Joyce Alencar</b>	<b>UFGD</b>
<b>Maicon Matos Leitão</b>	<b>UFGD</b>
<b>Paulo Cesar de Paula Vasconcelos</b>	<b>HU-UFGD</b>
<b>Márcia Strassburger Araújo</b>	<b>HU-UFGD</b>
<b>Jorge Sales de Almeida</b>	<b>HU-UFGD</b>
<b>Jefferson Teodoro</b>	<b>HU-UFGD</b>
<b>Armando Jorge Júnior</b>	<b>HU-UFGD</b>

Data do Cadastro: **11/02/2018 00:15:22**

Situação do Cadastro: **Concluído**

