

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p125-139

ANÁLISE ANTINOCICEPTIVA, ANTI-INFLAMATÓRIA E TOXICOLÓGICA DO EXTRATO AQUOSO DA *ANNONA LEPTOPETALA*

ANTINOCICEPTIVE, ANTI-INFLAMMATORY AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF AQUEOUS EXTRACT OF *ANNONA LEPTOPETALA*

Francisco Eduardo Ferreira Alves¹
Vanessa Erika Abrantes-Coutinho²
Cicero Lasaro Gomes Moreira³
Fernando Magno Bitu Magalhães⁴
Maria Iranilda Silva Magalhães⁵

RESUMO: **Objetivo:** determinar a atividade antinociceptiva, anti-inflamatória e toxicológica da espécie *Annona leptopetala*. **Método:** O estudo buscou basear-se em uma triangulação entre abordagens qualitativa-experimental e quantitativa; foram utilizados 72 camundongos, (*Mus musculus*), albinos, variedade Swiss, adultos jovens e machos, de peso entre 25-30g; os animais foram submetidos à peritonite, teste de formalina, contorções e avaliação da ação tóxica em ratos *Rattus Norvegicus* provenientes do biotério da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras-PB. A pesquisa seguiu em conformidade e foi conduzida em obediência às normas e diretrizes bioéticas vigentes para ensaios envolvendo seres vivos: animais (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, do NIH - *National Institute of Health*-EUA, 1996; Lei Federal Nº 11.794/2008; Conselho Nacional de Controle de Experimentação - CONCEA); e integridade da fauna e flora (Lei Federal Nº 9605/1998) (MACHADO *et al.*, 2004). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade Santa Maria - FSM, com o número 003/2016. **Resultados:** A pesquisa mostrou que a inibição da nocicepção induzida por formalina foi positiva na dosagem de 200 mg/kg, com redução mínima do tempo de lambadura da pata injetada na primeira fase do teste em 5% e subindo na segunda fase para 40%. Porém, o extrato não apresentou ação significativa no teste anti-

¹ Biomédico. Pós- Graduação em Hematologia Clínica-UNILEAO. Mestrando em Ciências e Tecnologia em Saúde - UEPB.

² Bióloga. Professora da Faculdade Santa Maria. Doutoranda em Bioquímica e Biologia Molecular - UFCA.

³ Biomédico. Pós-graduado em Hematologia Clínica-UNILEÃO.

⁴ Farmacêutico. Mestre em Sistemas Agroindustriais pela UFCG.

⁵ Biomédica. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Cruzeiro do Sul.

inflamatório e não houve detecção de efeitos indesejados nos camundongos. Assim, a *Annona leptopetala* apresenta potencial terapêutico como antinoceptor (analgésico). O extrato não apresentou toxicidade na dose testada, uma vez que sua administração oral não induz sinais de toxicidade geral ou mortalidade, sugerindo uma segurança terapêutica para as doses farmacologicamente ativas, visto que a utilização deste extrato pode melhorar a função hepática. Além disso, destaca-se como relevância da presente pesquisa a comprovação científica quanto ao uso popular da espécie *Annona leptopetala* como anti-inflamatória, porém pouco significativa, analgésica e tóxica. Sendo assim, aguarda-se a realização de demais pesquisas para validar os resultados obtidos no estudo e buscar a liberação da mesma para utilização como fármaco. **Conclusão:** Na avaliação da atividade anti-inflamatória, a substância chegou a apresentar alguma ação, porém não significativa; no entanto, a nocicepção induzida por formalina foi positiva para a amostra de *Annona leptopetala*. Relacionando-se à avaliação da toxicidade aguda, o extrato não apresentou toxicidade, já que sua administração oral não induziu sinais de toxicidade geral ou mortalidade, gerando uma segurança terapêutica para as doses farmacologicamente ativas, melhorando a função hepática, pela diminuição das suas taxas séricas.

Palavras-chaves: Nocicepção. Terapia. Ação anti-inflamatória.

ABSTRACT: Objective: to determine the antinociceptive, anti-inflammatory, and toxicological activity of the species *Annona leptopetala*. **Method:** This was an experimental, descriptive study with a qualitative approach, 72 mice (*Mus musculus*), albinos, Swiss variety, young adults, males, weighing between 25-30g, submitted to peritonitis, formalin, contortions and evaluation of toxic action in rats, from the vivarium of Faculdade Santa Maria, Cajazeiras-PB. The research followed accordingly and was conducted in compliance with current bioethical standards and guidelines for trials involving living things: animals (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH - National Institute of Health-USA, 1996; Federal Law No. 11,794 / 2008; National Council for Experimentation Control - CONCEA); and integrity of fauna and flora (Federal Law N. 9605/1998) (MACHADO et al., 2004). The project was approved by the Animal Research Ethics Committee of Faculdade Santa Maria - FSM, under number 003/2016. **Results:** research has shown that inhibition of formalin-induced nociception was positive at a dosage of 200 mg/kg, with a minimal reduction in the time of licking of the injected paw in the first phase of the test by 5% and rising in the second phase to 40%. However, the extract did not show significant activity in the anti-inflammatory test and there was no detection of unwanted effects in the rats. However, other research must be carried out so that it is used as a drug since there is no scientific evidence to date. **Conclusion:** In the evaluation of anti-inflammatory activity, the substance shows some significant action. Since formalin-induced nociception was positive for the *Annona leptopetala* sample. Relating to the assessment of acute toxicity, the extract showed no toxicity, as its oral administration did not induce signs of general toxicity or mortality, generating therapeutic safety for pharmacologically active doses, and improving liver function, by decreasing its serum rates.

Keywords: Nociception, Therapy, Anti-inflammatory action.

INTRODUÇÃO

A sociedade carrega o conhecimento deixado pelos povos antigos, informações sobre o ambiente, solo e plantas que podem ter diversas utilidades. A busca por plantas com propriedades terapêuticas vem de um contexto histórico, e é uma atividade passada de geração para geração, constituindo uma tradição milenar (OLIVEIRA, 2013).

Ao longo da história, o homem tem se utilizado de diversas formas de tratamento para o alívio da dor. Entre elas, as ervas medicinais merecem destaque devido à sua ampla e popular utilização. O interesse na busca dessas plantas cresceu consideravelmente desde a segunda metade do século XX (ALMEIDA *et al.*, 2011). A raiz, o caule ou a folha de uma planta pode induzir algum efeito ou fornecer substâncias com interesse para indústrias farmacêuticas (MESSIAS *et al.*, 2015).

O Brasil possui uma grande biodiversidade: sua flora é uma das mais ricas do mundo, havendo, em média, mais de 56.000 espécies de plantas descritas, dentre as quais muitas são usadas com finalidades terapêuticas e com conhecimentos tradicionais abundantes (BRASIL, 2015).

Dentre essas espécies com fins terapêuticos, encontra-se a *Annona leptopetala*, da família Annonaceae. Essa espécie é conhecida popularmente como "ata-brava", "banana-demacaco", "bananinha", "bananinha-de-macaco", "bananinha-de-quemquem", "fruta-demacaco" e "pereiro". Na medicina popular, o chá e as cascas da *A. leptopetala* são utilizados como digestivos, no tratamento de tumores e em processos inflamatórios (RODRIGUES, 2016).

O estudo fitoquímico dos mais diversos produtos naturais é totalmente relevante, visto que a descoberta desses compostos poderá ser utilizada no desenvolvimento de novos compostos. As espécies vegetais, em especial, são ricas em componentes químicos denominados princípios ativos, tais como alcaloides, glicosídeos, cardioativos, glicosídeos cianogênicos, taninos, saponinas, oxalato de

cálcio; fontes na descoberta de substâncias que podem vir a serem úteis na diversidade terapêutica (MENDIETA *et al.*, p.681, 2014).

De acordo com o estudo de Rodrigues (2016), considera-se relevante o potencial químico, “uma grandeza termodinâmica que funciona como critério de equilíbrio e desequilíbrio em processos químicos de transferência de substância entre as diferentes regiões de um sistema, a exemplo de dissolução, difusão, etc.” (MOURA PORTO; SILVA, 2019), e farmacológico de várias espécies da família *Annonaceae*, incluindo a *A. leptopetala*. Sua utilização terapêutica é um grande objeto de estudo para a condução de pesquisas biológicas para a comprovação da utilização na medicina tradicional.

Neste contexto, esta pesquisa busca a comprovação científica quanto ao uso popular da espécie *Annona leptopetala* como anti-inflamatória, analgésica e avaliação de sua toxicidade, visto que pesquisas sobre essa planta ainda são escassas, principalmente em relação ao estudo das suas propriedades farmacológicas, abrindo portas para que novos fármacos sejam utilizados tanto na inflamação como na dor, proporcionando uma melhor qualidade de vida. Portanto, o objetivo deste estudo é analisar a ação antinociceptiva, anti-inflamatória e avaliar o perfil toxicológico do extrato aquoso desta planta.

MATERIAIS E MÉTODOS

Material Botânico

A espécie *Annona leptopetala* foi coletada no mês de outubro, na zona rural do município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. (Latitude: 06° 53' 25" S Longitude: 38° 33' 19" O), seguindo todo o protocolo de coleta e herborização vigente. O material foi embalado e transportado até o laboratório de pesquisa em Biomedicina da Faculdade Santa Maria, em Cajazeiras-PB.

Preparação do Extrato

Uma fração do material (casca) triturado foi fervida por dois minutos em 50 mL de água. Após um minuto em repouso, o material foi filtrado com papel filtro com rendimento aproximado de 30 mL de extrato. O padrão de dosagem utilizado foi manejado em caráter experimental.

Animais

Foram utilizados 72 camundongos, (*Mus musculus*), albinos, variedade Swiss, adultos jovens, machos, de peso entre 25-30g, provenientes do biotério da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras-PB.

Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno, sob condições monitoradas de temperatura ($20 \pm 3^{\circ}\text{C}$), ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara de seis às 18 horas, recebendo ração padrão Nuvilab® e água *ad libitum* disponíveis em garrafas de polietileno com bicos de inox. Também foram utilizados 16 ratos da espécie *Rattus Norvegicus*, albinos, Wistar, adultos-jovens, fêmeas/machos, de peso entre 200-250g, provenientes do biotério da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras-PB.

Condições Experimentais

Todos os procedimentos foram realizados no laboratório de Bioquímica, laboratório de Farmacologia e laboratório de técnicas cirúrgicas da Faculdade Santa Maria - FSM, no período compreendido das sete às 22 horas.

Nas 24 horas antecedentes aos experimentos, os animais foram seccionados em grupos de oito animais cada e mantidos na sala onde foi desenvolvido o estudo, a fim de adaptá-los ao ambiente experimental. Antes de cada procedimento, as bancadas e os aparelhos utilizados foram higienizados com álcool à 70%. A pesquisa seguiu em conformidade às normas e diretrizes bioéticas vigentes para ensaios envolvendo seres vivos: animais (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, do NIH - *National Institute of Health*-EUA, 1996; Lei Federal Nº 11.794/2008; Conselho Nacional de Controle de Experimentação - CONCEA); e integridade da fauna e flora (Lei Federal Nº 9605/1998) (MACHADO *et al.*, 2004).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade Santa Maria - FSM, com o número 003/2016.

Modelos de nocicepção

Testes de nocicepção

Para o teste de nocicepção, foram formados grupos compostos de oito animais para determinar o efeito da *Annona leptopetala*. Uma hora antes da aplicação da formalina, os camundongos foram pré-tratados com o extrato de *Annona leptopetala* na dose de 200 mg/kg, v.o. Para controle positivo, um grupo foi tratado com a morfina 5 mg/kg, v.p., 30 minutos antes. Para o grupo controle negativo, foi administrado água destilada v.o. Após isso, foram submetidos a uma injeção de 20 µl de formalina 2% na pata direita traseira. Logo após a aplicação, foram colocados individualmente sob becker de vidro invertido para observação. O tempo transcorrido (em segundos) que o animal lambeu ou mordeu a pata foi registrado em duas fases: inicial (0-5 min) e tardia (20-25 min), após a administração da formalina (HUNSKAAR; HOLE, 1987).

Análise Estatística

Os resultados das análises efetuadas foram obtidos conforme a média e o correspondente erro padrão vigente no estudo por meio da utilização do programa estatístico *SPSS Statistics* versão 23. A partir dos dados obtidos, foram produzidas tabelas e gráficos através de comparações das variáveis categóricas de interesse.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O estudo identificou que a administração do extrato de *Annona leptopetala* na dose de 200 mg/kg reduziu minimamente o tempo de lambedura da pata injetada com formalina durante a primeira fase do teste (5%) quando comparado ao grupo controle negativo. Já na segunda fase, reduziu o tempo em que o animal permaneceu lambendo a pata em relação ao grupo que recebeu o tratamento apenas com o veículo (água destilada) (40%).

Os valores de inibição causada pela administração da *Annona leptopetala* na dose de 200 mg/kg, v.o., foram, respectivamente, 5% na primeira fase e de 40% na segunda fase. A morfina 5 mg/kg, i.p, que tem um potente efeito no tratamento da dor crônica ou aguda (DAUDT *et al.*, 1998), atenuou o tempo de lambedura da pata nas duas fases (90% e 100%).

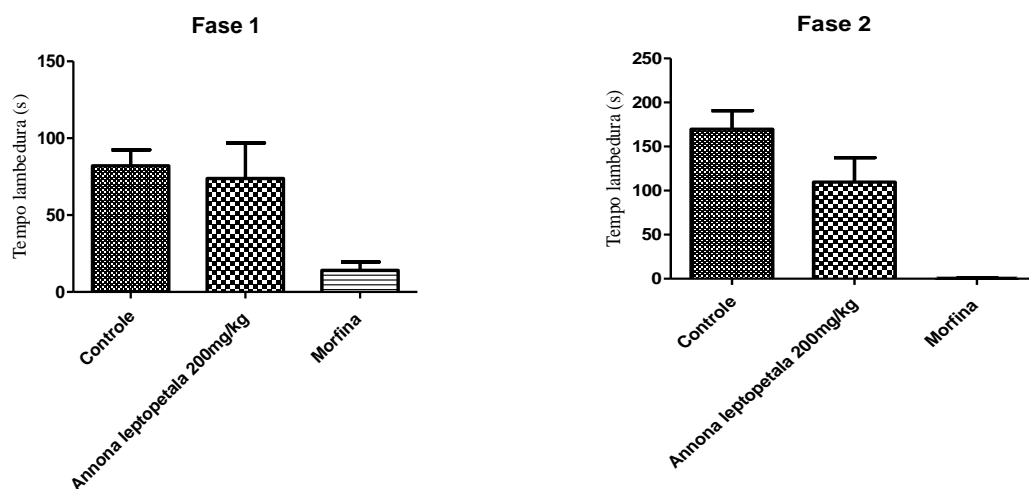


Figura 1: Efeito do extrato aquoso do *Annona leptopetala* sobre o tempo de lambedura da pata direita traseira no modelo de nociceção induzida por formalina apresentaram a média \pm E.P.M. após a aplicação da formalina 2% houve 0,5% de redução do tempo na primeira fase, na segunda fase a redução foi de 40%. FONTE: Dados da pesquisa, 2017.

Este estudo demonstrou que a administração oral de *Annona leptopetala*, em doses que não induzem toxicidade sistêmica ou alteração do desempenho motor, produz efeitos antinociceptivo em diferentes modelos de dor. Este efeito provavelmente é mediado por inibição de fatores que desencadeiam a dor por meio da ação farmacológica comum entre boa parte dos analgésicos (CAMPOS *et al.*, 2016).

Segundo Silva (2017), a administração de *Annona leptopetala* produz antinociceção, quando avaliada com o teste da contorção induzidas por ácido acético, fortalecendo essa metodologia como importante ferramenta de triagem para avaliação de propriedades analgésicas de novas substâncias.

Testes de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético:

A administração do extrato aquoso da *Annona leptopetala* (200 mg/kg) reduziu a resposta nociceptiva induzida pelo ácido acético 1% com inibição de 15% em relação ao grupo controle. O grupo pré-tratado com a morfina (5mg/kg), utilizado como droga de referência, apresentou uma redução de 100% no número de contorções, como mostrado na figura 2

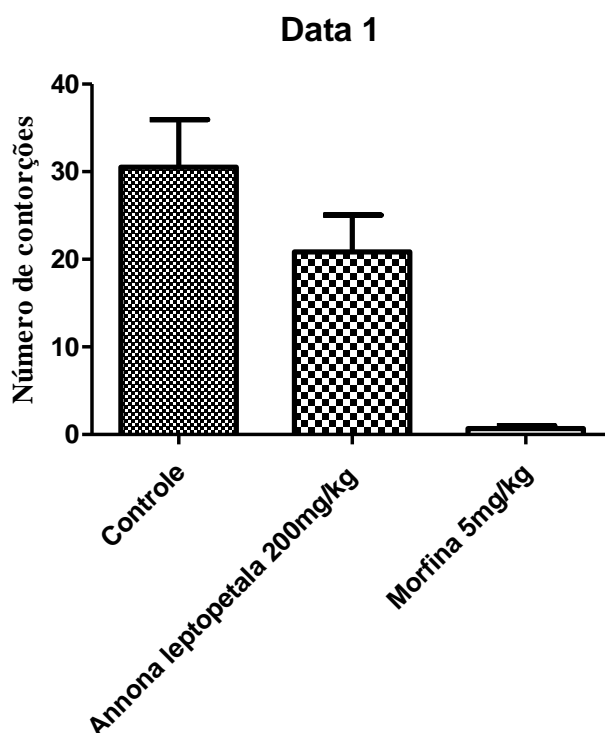


Figura 2: Efeito do extrato aquoso do *Annona leptopetala* sobre as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético onde os animais foram pré- tratados com veículo, morfina e o extrato na dose. Onde os valores apresentaram uma inibição de 15%.

O estudo de Santos (2015), com extratos de plantas nociceptivas antes da administração intraperitoneal de ácido acético e a administração de morfina subcutânea como fármaco de referência 40 minutos antes do estímulo nociceptivo, faz-se com que a resposta de contorção consista numa extensão do músculo abdominal juntamente com um alongamento dos membros posteriores. Contudo, mesmo considerado um modelo simples de detecção de ação nociceptiva, ao usar o modelo do ácido acético em camundongos, o mesmo apresenta boa sensibilidade

na descoberta de substâncias advindas de plantas medicinais, com potencial analgésico, uma vez que tal teste possui alta sensibilidade.

A administração da indometacina (10 mg/kg), utilizada como controle positivo, reduz o número de contorções induzidas pelo ácido acético em camundongos (SILVA, 2017). Diante da propriedade inibitória da *Annona leptopetala*, sugere-se que sua ação nas contorções abdominais dar-se-á devido, em parte, a uma ação analgésica, que é comum para fármacos com essa atividade fisiológica.

Avaliação da atividade anti-inflamatória.

Peritonite induzida por Carragenina:

Para avaliar o efeito do extrato aquoso da *Annona leptopetala*, o teste de peritonite induzida por Carragenina em camundongos apresentou os seguintes resultados, conforme o gráfico:

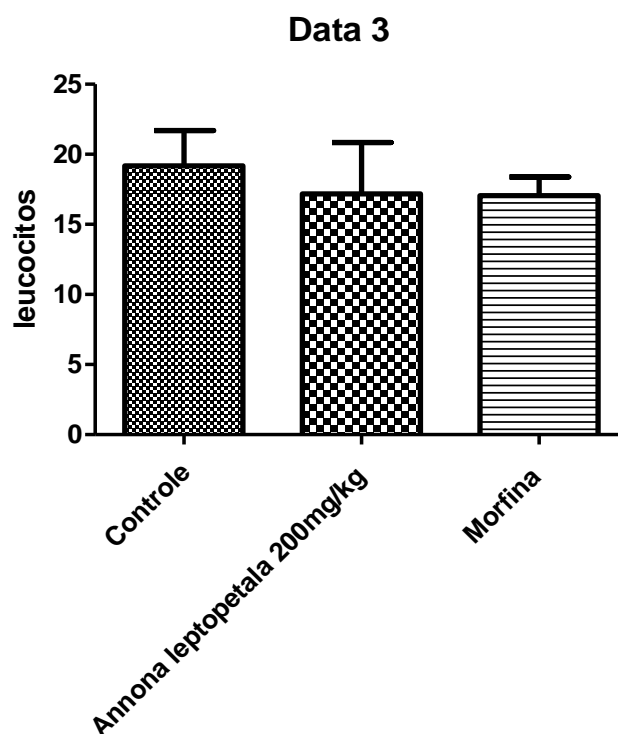


Figura 3: Efeito do extrato aquoso da *Annona leptopetala* sobre a peritonite induzida pela Carragenina, os dados apresentaram que os efeitos anti-inflamatórios nesse teste não obtiveram resultado positivo.

Houve uma intensa migração de leucócitos para o grupo controle negativo e uma pequena diminuição dos mesmos quando os animais foram tratados com o extrato da substância.

Dados compatíveis com os resultados levantados por Oliveira (2010), que apresenta em seus ensaios que a peritonite induzida por carragenina em camundongos não obteve efeito sobre a migração de leucócitos. O autor afirma ainda que esse dado é pertinente à ação do fármaco pesquisado e que a carragenina é um modelo clássico e confiável para avaliar o efeito anti-inflamatório de novos compostos, como no caso da *Annona leptopetala*.

Avaliação da toxicidade aguda através de análises bioquímicas

Os efeitos tóxicos associados à administração em longo prazo de substâncias desconhecidas podem levar ao desenvolvimento de vários efeitos colaterais, tais como úlceras gastrointestinais, hemorragia, renais e imunossupressão (VIDYALAKSHMI, 2010).

Ao investigar a toxicidade aguda, Marchetti *et al.* (2013) citam que as propriedades antinociceptivas de alguns extratos de plantas tais como *Annona leptopetala* podem gerar toxicidade aguda, visto que não se tem conhecimento das substâncias presentes no extrato, identificando os seus possíveis efeitos indesejados, como comprometimento da função hepática e renal.

No nosso estudo, a fim de confirmar essas lesões, submetemos o soro dos animais a testes bioquímicos referentes aos marcadores hepáticos e renais. Quando há uma lesão hepatocelular, as enzimas transaminases TGO e TGP são de grande utilidade, sendo que TGP é encontrada exclusivamente no tecido hepático, tornando-se a mais específica (BUDAY *et al.*, 2015; KO *et al.*, 2015). Em alterações da função renal, as enzimas Ureia e Creatinina são as mais sensíveis, sendo que a creatinina pode ser encontrada no músculo esquelético, tornando-se menos específica que a Ureia (SILVA *et al.*, 2006).

	AST	ALT	UREIA
Controle	161,5	64,36	38,66
2000 mg/kg	93,5	52,5	40,16

Tabela 1 - Análises obtidas do soro de ratas tratadas com o extrato aquoso do *Annona leptopetala* na dose de 2000 mg/kg. Foi observado uma diminuição das taxas séricas dos marcadores hepáticos, entretanto a uréia obteve um pequeno aumento.

FONTE: Dados da pesquisa, 2017.

O uso da *Annona leptopetala* neste estudo não desenvolveu efeito tóxico, ao contrário do esperado, atenuou os valores dos marcadores hepáticos quando

comparados ao grupo controle. Essas evidências levantadas corroboram a afirmação feita por Marchetti *et al.* (2013), onde os pesquisadores relataram que a *Annona leptopetala* não desenvolve efeito tóxico, porém é importante fazer novos estudos, uma vez que essa metodologia auxilia na procura de novos medicamentos a partir de protótipos naturais.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados encontrados nesta pesquisa, elencou-se que a nocicepção induzida por formalina foi positiva para a amostra de *Annona leptopetala*. Porém, na avaliação da atividade anti-inflamatória, a substância não apresentou ação considerável ou significativa. Em relação à avaliação da toxicidade aguda, o extrato não apresentou toxicidade, uma vez que sua administração oral não induz sinais de toxicidade geral ou mortalidade, sugerindo uma segurança terapêutica para a utilização em doses farmacologicamente ativas, visto que a utilização deste extrato pode melhorar a função hepática, pela atenuação das suas taxas séricas.

Desse modo, ao evidenciar a ação nociceptiva e anti-inflamatória da *Annona leptopetala*, é indispensável pesquisa nesta área para obter a comprovação efetiva das suas atividades farmacológicas. Espera-se que os resultados do estudo possam servir como base de testes de fases iniciais para contribuir à formulação de fármacos biotecnológicos com base em plantas medicinais para o desenvolvimento de novos analgésicos e anti-inflamatórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J. R. G. S.; LIMA, J. T.; OLIVEIRA, H. R.; OLIVEIRA, M. R.; BARBOSA-FILHO, J. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Atividade antinociceptiva isolada de *Duguetia moricandiana*. **Natural Product Research**, v. 25, p. 1908-1915, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **Plantas medicinais. 2012**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/plantas-medicinais>>.

C. M. S. **Potencial farmacológico da bergenina para o controle da dor inflamatória: um estudo pré-clínico**. (Dissertação) 68f. Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, 2010.

C.M. da C. **Fitoterapia e Plantas Medicinais no Tratamento de Doenças. 2013**. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/pdf>> Acesso realizado em: em 09 de Abril de 2017.

CAMPOS, J.K.L.; Brito, T. G. S.; Araújo, T.F.S.; Souza, P.G.V.D.; Silva Júnior, J.G.; Siqueira, T.F.; Lima, V.L.M. **INVESTIGAÇÃO DE EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO IN VIVO DE *Indigofera suffruticosa***. (v.2) Universidade Católica de Pernambuco, Recife: Brasil, 2013.

CARVALHO, J. **Formulário Médico-Farmacêutico de Fitoterapia**. São Paulo: 3ª edição, ed. Pharmabooks, 2012.

CNCFlora. ***Annona leptopetala*** in Lista Vermelha da flora brasileira versão 2012.2 Centro Nacional de Conservação da Flora. Disponível em <[http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Annona leptopetala](http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Annona_leptopetala)>. Acesso em 07 março 2021.

D'AMATO, F. R.; PAVONE, F. **Modulation of nociception by social factors in rodents: contribution of the opioid system**. *Psychopharmacology*, v. 224, n. 1, p. 189-200, 2012.

DAUDT, A.W. *et al.* **Opióides no manejo da dor: uso correto ou subestimado?** Dados de um hospital universitário. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 106-110, jun. 1998. Disponível em <<http://www.scielo.br/scielo.php>>

Di Stasi LC. **Plantas medicinais: verdades e mentiras: o que os usuários e os profissionais de saúde precisam saber**. São Paulo: Editora UNESP; 2007.

DINIZ, T. C. *et al.* **Phytochemical screening and central nervous system effects of ethanolic extract of *Annona vepretorum* (Annonaceae) in mice**. *Journal of Medicinal Plant Research*, 7: 2729-2735, 2013.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. **The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain**. *Pain*, v. 30, p. 103-114, 1987.

KOSTER, R.; ANDERSON, M.; DE BEER, E.J. **Acetic acid for analgesic screening**. *Federation proceedings*. v.18, p.412-416, 1959.

LAPA, A. J. **Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais**. Sociedade Brasileira de Plantas Medicinais, 2003.

MAAS, P.; RAINER, H.; LOBÃO, A. **Annonaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**, Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/FB110237>>.

MACHADO, J. G. S. *et al.* **Análise bioética da legislação brasileira aplicável ao uso de animais não-humanos em experimentos científicos.** *Revistas de Saúde do Distrito Federal, Brasília*, v. 15, n. 3/4, p. 9-21, 2004.

MARCHETTI, G. M.; CARVALHO, J. E.; BARISON, A.; MAIA, B. H. L. N. S. **Aporphine and Tetrahydroprotoberberine Alkaloids from the Leaves of *Guatteria friesiana* (Annonaceae) and their Cytotoxic Activities.** *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 24, p. 788-796, 2013.

MARTIN, L.J. TUTTLE, A.H. MOGIL, J.S. **The Interaction Between Pain and Social Behavior in Humans and Rodents.** *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, v. 20, p. 233-250, 2014.

MENDIETA, M. SOUZA, A. D. Z. CEOLIN, S. *et al.* **Plantas Tóxicas: importância do conhecimento para realização da Educação em Saúde.** *Revista de Enfermagem, UFPE On Line*. 2014.

MESSIAS, M.C.T.B. *et al.* **Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil.** *Rev. bras. plantas med.* 2015, vol.17, n.1, pp.76-104. ISSN 1516-0572.

MORRISON, I.; LO"KEN, L. S.; OLAUSSON, H. **The skin as a social.** *Exp Brain Res*, v. 204, p. 305-3014, 2010.

MOURA PORTO, J. A.; SILVA, J. L. de P. B. O Potencial Químico e seu Ensino. **Revista Debates em Ensino de Química, [S. l.]**, v. 5, n. 1 ESP, p. 111-124, 2019. Disponível em: <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/REDEQUIM/article/view/2314>. Acesso em: 15 fev. 2023.

OLIVEIRA, C. C. *et al.* **Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the hydroalcoholic fractions from the leaves of *Annona crassiflora* Mart. in mice.** *Inflammopharmacology*, 2018.

P.; KAMER, H.M.D. JUNIKKA, L. MELLO-SILVA, R.D. RAINER, H. **Annonaceae from Central-eastern Brazil.** *Rodriguésia*, v. 52, n. 80, p. pp. 65-98, 2001.

RODRIGUES, C. M. S. de C. **Estudo fitoquímico e avaliação biológica da *Annona leptopetala*.** (Dissertação), 209f. Mestrado em Recursos Naturais do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina, Petrolina- PE: 2016.

SANTOS, M. F. C. Estudo fitoquímico e investigação da atividade citotóxica das folhas e cascas do caule de *guatteria pogonopus* (Annonaceae). Dissertação (Mestrado em Química). **Universidade Federal de Sergipe.** São Cristovão, 2015.

SILVA, Aline B.L. *et al.* **Avaliação do efeito antinociceptivo e da toxicidade aguda do extrato aquoso da *Hyptis fruticosa* Salmz. ex Benth.** *Rev. bras. farmacogn.* 2006, vol.16, n.4, pp.475-479. ISSN 0102-695X.

SILVA, K. C. **Influência da interação social nas respostas motoras de ratos submetidos a um modelo de dor inflamatória e o comportamento pró-social do seu coabitante.** (Dissertação), 89f. Mestrado em Fisiologia Humana. Universidade Federal de Sergipe, UFSE. São Cristovão, 2017.

SILVA, W.R. *et al.* **Níveis séricos e hepáticos de cobre, zinco, ferro e molibdênio em ovinos e caprinos criados no semiárido da Bahia.** *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2016, vol.68, n.1, pp.155-163. ISSN 1678-4162.