

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA E  
ANTIINFLAMATÓRIA DE FRAÇÕES BIOLÓGICAMENTE ATIVAS  
DE *ASPIDOSPERMA NITIDUM*.

IZABELA AUGUSTA DE OLIVEIRA MEDEIROS, FAPEAM

MANAUS  
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB – B – 0050/2010

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA E  
ANTIINFLAMATÓRIA DE FRAÇÕES BIOLÓGICAMENTE ATIVAS  
DE *ASPIDOSPERMA NITIDUM*.

Bolsista: Izabela Augusta de Oliveira Medeiros, FAPEAM  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cinthya Iamille Frithz Brandão de Oliveira

MANAUS  
2011

## 1. RESUMO:

Os efeitos farmacológicos associados às plantas medicinais tem sido alvo de relevante estudo. As plantas, além de seu uso na medicina popular com finalidades terapêuticas, têm contribuído, ao longo dos anos, para a obtenção de vários fármacos (Cechinel Filho V., 1998).

A biodiversidade brasileira também tem sido fonte de novas drogas. A partir da *Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pav. (Menispermaceae), planta utilizada pelos índios de diversas tribos da bacia Amazônia para preparação de um poderoso veneno de flecha (curare), foi descoberta a D-tubocurarina. A D-tubocurarina é um antagonista específico do receptor nicotínico, utilizado para paralisar os músculos de pacientes sob anestesia. Atualmente, a D-tubocurarina tem sido substituída por outros relaxantes musculares.

O presente estudo propõe a investigação, por meio de ensaios farmacológicos in vivo, das possíveis ações antinociceptivas e/ou antiinflamatórias de frações e/ou compostos isolados de *A. nitidum*, bem como investigar seus possíveis mecanismos de ação.

Palavras-chave: *Aspidosperma nitidum*, antinocicepção, antiinflamação.

## LISTA DE FIGURAS:

- Figura 1** – Avaliação do efeito nociceptivo da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de contorção abdominal induzida por ácido acético.....12
- Figura 2** – Avaliação do efeito da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de nocicepção induzida por formalina.....13
- Figura 3** – Avaliação da atividade antiinflamatória da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de edema de pata induzido por carragenina.....14
- Figura 4** – Avaliação do efeito antiinflamatório da fração etanólica de *A. nitidum*, no granuloma induzido por “pellet” de algodão.....15

## SUMÁRIO:

1. RESUMO.....	3
2. INTRODUÇÃO.....	6
3. OBJETIVOS.....	8
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4.1. Isolamento dos constituintes químicos das espécies de <i>Aspidosperma nitidum</i> ...	9
4.2. Animais e considerações de ética.....	9
4.3. Atividade antinociceptiva.....	10
4.3.1. Contorções abdominais induzidas por ácido acético (Collier <i>et al</i> , 1968)...	10
4.3.2. Ensaio de nocicepção induzida por Formalina (Hunskar <i>et al</i> , 1987).....	10
4.4. Atividade antiinflamatória.....	10
4.4.1. Efeito na inflamação no modelo de edema de pata induzido por carragenina	11
4.4.2. Efeito na inflamação no modelo de indução por granuloma (“pellet”) de algodão.....	11
4.5. Análise Estatística.....	11
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
5.1. Contorções abdominais induzidas por ácido acético.....	12
5.2. Ensaio de nocicepção induzida por formalina.....	14
5.3. Modelo de edema de pata induzido por carragenina.....	16
5.4. Efeito na inflamação pelo granuloma induzido por “pellet” de algodão.....	17
6. CONCLUSÕES.....	18
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

## 2. INTRODUÇÃO:

Desde os tempos antigos, os produtos naturais, em especial aqueles de origem vegetal, tem sido consistentemente, uma importante fonte de agentes terapêuticos. Atualmente, cerca de 25-30% de todas as drogas disponíveis no mercado farmacêutico são derivados de produtos naturais (plantas, micróbios e animais). Apesar de, nas últimas décadas, especialmente devido ao avanço da química combinatória, a investigação de produtos naturais pela indústria farmacêutica tem experimentado um declínio lento. Entretanto, evidências recentes deste mercado, mostram que as empresas tem investido em algumas doenças complexas, e que os produtos naturais continuam a representar uma fonte extremamente valiosa para a produção de novas formas químicas, pois apresentam estruturas privilegiadas, selecionadas por mecanismos que evoluíram durante milhões de anos (CALIXTO *et al.*, 2005).

A validação de plantas medicinais tem sido a busca dos farmacologistas a fim de propiciar uma estratégia alternativa na procura de novos agentes terapêuticos, com segurança, tanto para os profissionais quanto aos pacientes que deles usufruem (LAPA *et al.*, 2002).

Juntos, os países latino-americanos possuem grande parte da biodiversidade do mundo. Só o Brasil possui cerca de 20-22% de todas as espécies e microrganismos existentes. Contudo, estima-se que não mais de 25.000 espécies de plantas têm sido objeto de qualquer tipo de investigação científica. Apesar da riqueza em recursos naturais, estes nunca utilizaram, de forma adequada, sua grande biodiversidade em benefício de seu próprio desenvolvimento. Além disso, em função da exploração descontrolada, esta biodiversidade de áreas relevantes, como a Amazônia, está sendo reduzida ano a ano, e tanto animais quanto espécies de plantas importantes estão desaparecendo. Apesar do esforço do governo e de entidades não governamentais para preservar a biodiversidade para as gerações futuras, o conhecimento tradicional, especialmente a de derivados, tais como a medicina tradicional indígena, também está desaparecendo. De fato, consideráveis esforços e recursos serão necessários para preservar adequadamente a biodiversidade fantástica (CALIXTO *et al.*, 2005).

Contudo, o potencial dos produtos de origem natural, como fontes de novas drogas, continua largamente inexplorado uma vez que somente pequena fração de

plantas, animais e microorganismos têm sido investigados fitoquímica e biologicamente (HAMBURGER, HOSTETTMANN, 1991).

### **3. OBJETIVOS:**

#### **Objetivo Geral:**

Este projeto tem como objetivo o estudo farmacológico de *Aspidosperma nitidum* Benth. Ex Mull. Arg., visando à identificação de novos protótipos de fármacos analgésicos e/ou antiinflamatórios.

#### **Objetivos Específicos**

- Realizar o estudo farmacológico da fração etanólica da casca de *Aspidosperma nitidum* visando a atividade analgésica e/ou antiinflamatória;
- Realizar ensaios de nocicepção (contorção abdominal induzida por ácido acético e nocicepção induzida por formalina) e inflamação (edema de pata e granuloma induzido por “pellet” de algodão) *in vivo* em animais tratados com fração etanólica de *A. nitidum*;
- Capacitar estudantes de graduação para atuarem em pesquisa e desenvolvimento tecnológico com uma abordagem multidisciplinar na pesquisa farmacológica;
- Melhorar a produção científica dos grupos envolvidos no projeto, pela publicação em revistas com maior fator de impacto.



## **4. METODOLOGIA:**

### **4.1. Isolamento dos constituintes químicos das espécies de *Aspidosperma nitidum***

Amostras da espécie de *A. nitidum* foram coletadas na cidade de Manaus, no local conhecido como “Igarapé do Inferno”, no bairro da Colônia Antônio Aleixo. A identificação botânica foi realizada pelo laboratório de botânica da UFAM.

A marcha fitoquímica da casca de *A. carapanauba*, foi iniciada por processo de maceração a temperatura ambiente, com etanol, após secagem e trituração das cascas. Deste macerado foram separados frações solúveis em solventes com polaridade diferentes a fim de arrastar em cada fase, diferentes substratos, os quais estão sendo à pesquisa de composição química realizada pelo grupo do Prof. Dr. Edilberto Silveira (CENAUREM/UFC).

### **4.2. Animais e considerações de ética**

Foram utilizados camundongos Swiss, machos e fêmeas (20-30g) e ratos Wistar, machos e fêmeas, (150-200g), oriundos do biotério da Universidade Federal do Amazonas. Os animais foram acondicionados em gaiolas de polietileno e mantidos sob temperatura média de 22<sup>o</sup>C, em ciclos claro/escuro de 12/12 horas, recebendo ração padrão e água à vontade. Todos os protocolos seguiram estritamente as normas internacionais de cuidados com animais de laboratório. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFAM.

Para os testes a seguir, foram utilizados, em média, os seguintes grupos (n= 6):

1. Grupo veículo (somente administrado o veículo de diluição dos extratos);
2. Grupos testes (administração da fração etanólica de *A. nitidum*, nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, a fim de se determinar a dose eficaz em cada modelo);
3. Grupo controle positivo (administração de analgésico ou antiinflamatório padrão).

### **4.3. Atividade antinociceptiva**

#### **4.3.1. Contorções abdominais induzidas por ácido acético (Collier *et al*, 1968)**

Camundongos Swiss, pesando entre 25-30 g (n=8), foram tratados com veículo, fração etanólica das cascas de *A. nitidum* (doses de 10, 30 e 100 mg/kg), via oral, e morfina (5 mg/kg; s.c.). Após 1 hora dos tratamentos por via oral e 30 minutos dos tratados via sub-cutânea, administrou-se aos animais o ácido acético 0,6% (10 mL/kg). O número total de contorções abdominais foi determinado por um período de 20 minutos começados a contar à partir de 10 minutos da administração do ácido acético.

#### **4.3.2. Ensaio de nocicepção induzida por Formalina (Hunskar *et al*, 1987)**

Foram utilizados camundongos Swiss (25-30g), em jejum de sólidos por 18h, postos para ambientação uma hora antes do teste. Os animais foram tratados como descrito anteriormente e após 1 hora dos tratamentos por via oral e 30 minutos dos tratados via sub-cutânea, a nocicepção química foi induzida com uma injeção subplantar de formalina 1% (20µL/animal) na pata traseira direita e o tempo gasto, em segundos, pelo animal lambendo a pata, foi registrado durante os períodos de 0-5 minutos (primeira fase ou fase imediata da nocicepção) e 20-30 minutos (segunda fase ou fase tardia, com liberação de mediadores químicos do processo inflamatório) após administração da formalina.

### **4.4. Atividade antiinflamatória**

#### **4.4.1. Efeito na inflamação no modelo de edema de pata induzido por carragenina**

O edema de pata foi induzido em ratos Wistar, machos, 15-180g, pela injeção subplantar de 0,1 mL de carragenina 1% dissolvida em salina 0,9%. A pata contralateral recebeu o mesmo volume de salina 0,9%. Os animais foram tratados, via oral, com veículo (3% de Tween 80 em salina 0,9%), fração etanólica de *A. nitidum* (100 mg/kg) e via subcutânea, indometacina (10 mg/kg). Após 1h dos tratamentos orais e 30 minutos do tratamento subcutâneo, os animais receberam a carragenina. Após 4h da administração da carragenina o volume das patas foi registrado em pletismógrafo (Ugo

Basile®) e o edema expresso com a diferença, em mililitros, entre a pata que recebeu carragenina e a pata contralateral que recebeu salina, observados a cada hora por um período de 5 horas (WINTER *et al.*, 1962).

#### **4.4.2. Efeito na inflamação no modelo de indução por granuloma (“pellet”) de algodão**

Ratos Wistar, machos, 150-180 g, foram anestesiados e tiveram seu dorso depilado e feita uma incisão no centro do dorso onde foram implantados, subcutâneamente, dois “pellets” de algodão esterilizados (~50 mg/cada), um de cada lado do dorso (SWINGLE & SHIDEMAN, 1972). Os animais foram tratados com veículo, fração etanólica das cascas de *A. nitidum* (doses de 10, 30 e 100 mg/kg), via oral, e diclofenaco de sódio (10 mg/kg), uma vez ao dia, durante sete dias consecutivos. Ao final do oitavo dia, os animais foram sacrificados, os “pellets” de algodão retirados e determinado o peso úmido e o peso seco após secagem em estufa a 60 °C por 24 horas.

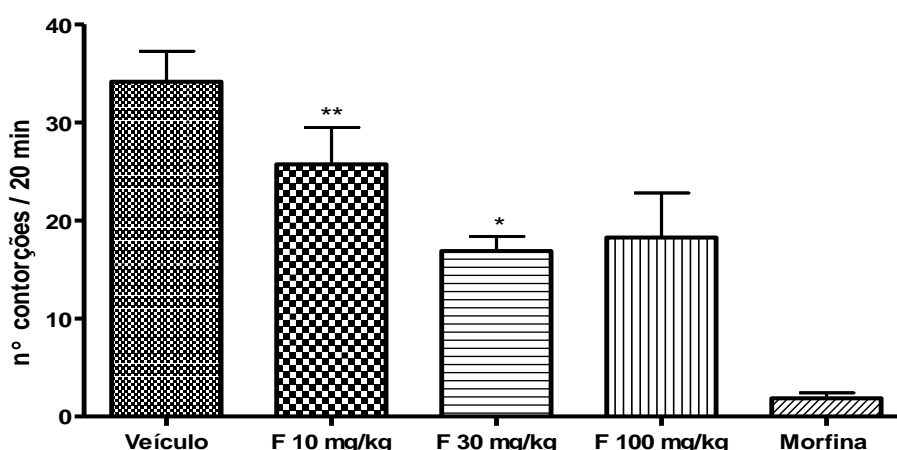
#### **4.5. Análise Estatística**

Os resultados dos experimentos foram expressos em média  $\pm$ E.P.M. A comparação múltipla dos dados paramétricos foi utilizada análise de variância (ANOVA) uma via, seguida do teste de Student-Newman-Keul. Em todas as análises estatísticas, será considerado o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

### 5.1. Contorções abdominais induzidas por ácido acético.

Foram contabilizadas as contorções dos animais, em cada grupo analisado, por um período de 20 minutos, após os 10 primeiros minutos da indução, onde ocorre uma estabilização na liberação de agentes endógenos nociceptores.



**Fig. 1:** Avaliação do efeito nociceptivo da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de contorção abdominal induzida por ácido acético. \*  $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$  vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Student-Newman-Keul).

#### Discussão do resultado do teste:

Na Fig. 1, observamos a relação entre as contorções abdominais produzidas nos animais dos grupos Veículo, Frações etanólicas e Morfina. Observou-se que o grupo tratado com solução salina teve maior número de contrações (conforme o esperado) e a morfina, o menor número de contrações (também conforme o esperado). No caso das frações do extrato etanólico a fração que demonstrou ser mais eficaz foi a de 30mg/kg quando.

O que encontramos nos testes realizados foi a diferença básica entre as reações provocadas pelo Veículo (sol. Salina), frações da *Aspidosperma nitidum* e a Morfina. Como Collier *et al* (1968) descreveu em seus estudos, a solução salina não tem efeito antinociceptivo, levando portanto a um resultado maior de contorções abdominais ao passar do período de testes. Já a Morfina é um opioide que possui ação central e potente

analgésico e que teve seus efeitos antinociceptivos bem demarcados no experimento, ou seja, o grupo tratado com Morfina teve analgesia e quebra do efeito álgico causado pelo ácido acético. No presente estudo pretendíamos fazer a comparação entre as frações etanólicas da *Aspidosperma nitidum* e os veículos-base (Sol. Salina e Morfina).

O resultado que encontramos foi favorável às frações etanólicas de *A. nitidum*. Nota-se que os grupos tratados com as respectivas frações de 10mg/Kg, 30mg/Kg e 100mg/Kg tiveram efeitos analgésicos conforme o esperado e comparável à morfina.

Acredita-se portanto, que o efeito de dor central pode ser reduzido ou eliminado pelas frações etanólicas e que a de maior efeito e eficácia foi a fração de 30mg/Kg.

Assim, podemos notar que os resultados confirmaram o protocolo do teste como sugeriu Collier *et al*, 1968.

## 5.2. Ensaio de nociceção induzida por formalina.

Neste modelo, os resultados foram expressos em dois momentos: de 0 a 5 minutos após a indução da nociceção e de 20 a 30 minutos depois. Estas duas fases são características da resposta da formalina ao organismo do animal, que determina o aparecimento de respostas motoras bem caracterizadas que permite a avaliação da intensidade da resposta nociceptiva.

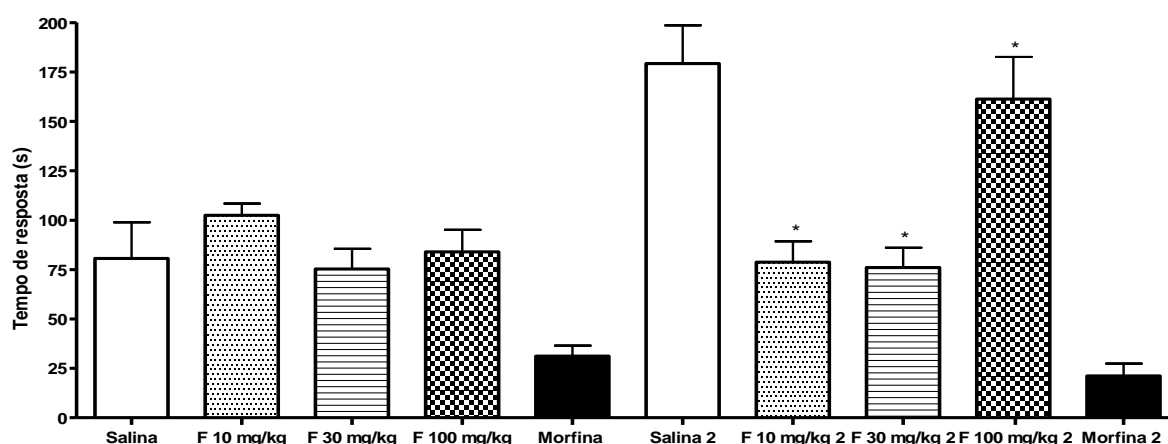


Fig. 2. Avaliação do efeito da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de nociceção induzida por formalina. Fase 1: 0 a 5 min.; Fase 2: 20 a 30 min. \*  $p < 0,05$  e \*\*  $p < 0,01$  vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Student-Newman-Keul).

Na análise comparativa, a fração etanólica de *A. nitidum*, as doses de 10 e 30 mg/kg apresentaram atividade antinociceptiva significativa na fase 2 deste modelo, onde há uma caracterização de dor de origem inflamatória, sendo sensível aos analgésicos antiinflamatórios não esteroidais. Na fase 1 deste modelo, que possui caráter neurogênico, sensível à analgésicos opióides, como a morfina, esta fração não apresentou eficácia significativa.

O referido proposto por Hunskar et al (1987) é dividido em duas fases. A fase inicial que pode-se interpretar como fase neurogênica e fase final.

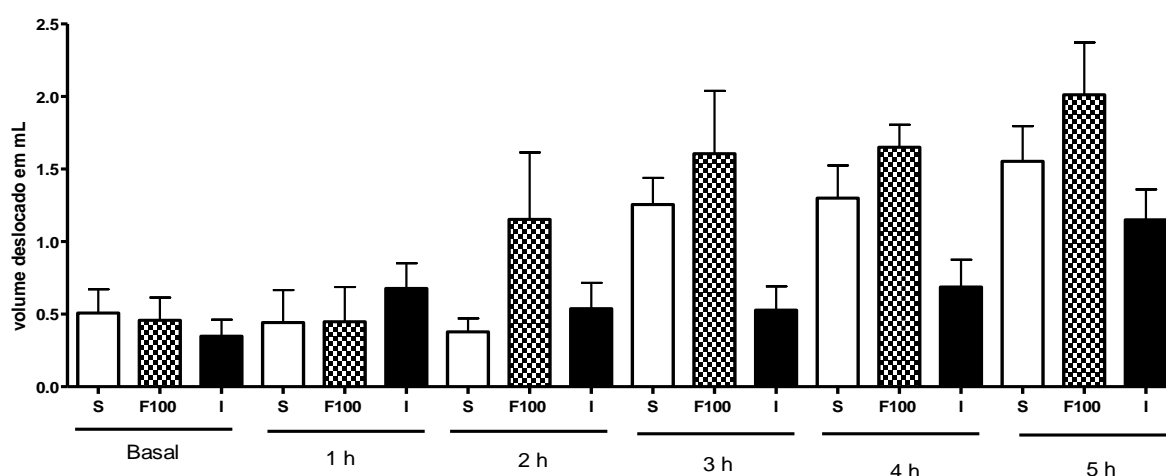
Analisando a figura 2 vemos que as frações etanólicas não tem nenhum efeito comparável à morfina, uma vez que a frequência de irritação tecidual é comparável ao do grupo que foi tratado com solução salina.

Nota-se também que a partir da segunda fase a graduação dos extratos se assemelha mais à morfina, mostrando que a sensação dolorosa aumentou e avançou centralmente o que possibilitou atuação da morfina e dos extratos de menor concentração.

Os resultados encontrados foram condizentes apenas em certos pontos com os modelos propostos por Hunskar et al (1987).

### 5.3. Modelo de edema de pata induzido por carragenina.

A injeção intra-plantar de carragenina na pata de ratos ou camundongos induz aumento agudo e progressivo do volume da pata injetada, sendo proporcional à intensidade da resposta inflamatória e é resultante da ação sequencial e integrada de vários mediadores inflamatórios (histamina, serotonina, bradicinina, PAF, substância P e prostaglandinas). Este modelo é útil na avaliação da atividade antiinflamatória de novos compostos.



**Fig. 3.** Avaliação da atividade antiinflamatória da fração etanólica de *A. nitidum*, no modelo de edema de pata induzido por carragenina. S: salina; F100: fração etanólica de *A. nitidum* na dose de 100 mg/kg; I: indometacina (10 mg/kg). \*  $p < 0,05$  vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Student-Newman-Keul).

Neste modelo, a dose estudada não foi eficaz na redução do edema, quando comparada com o controle positivo indometacina. No entanto, como os resultados dos experimentos anteriores demonstram efeito na dose de 30 mg/kg, não podemos descartar a possibilidade desta dose ser eficaz neste modelo, o que pode ser repetido para confirmação.

Os resultados esperados eram da maior proximidade possível entre as frações e a indometacina, o que provaria o efeito antiinflamatório da *A. nitidum*. Porém, os efeitos da única fração utilizada não foi colaborativo com o protocolo de estudo e com as pesquisas anteriores que mostraram haver eficácia.



#### 5.4. Efeito na inflamação pelo granuloma induzido por “pellet” de algodão.

A inserção de um agente estranho no tecido superficial do animal é capaz de ativar a resposta inflamatória tanto a imediata quanto a tardia, permitindo o estudo dos efeitos em longo prazo de substâncias com propensa atividade antiinflamatória.

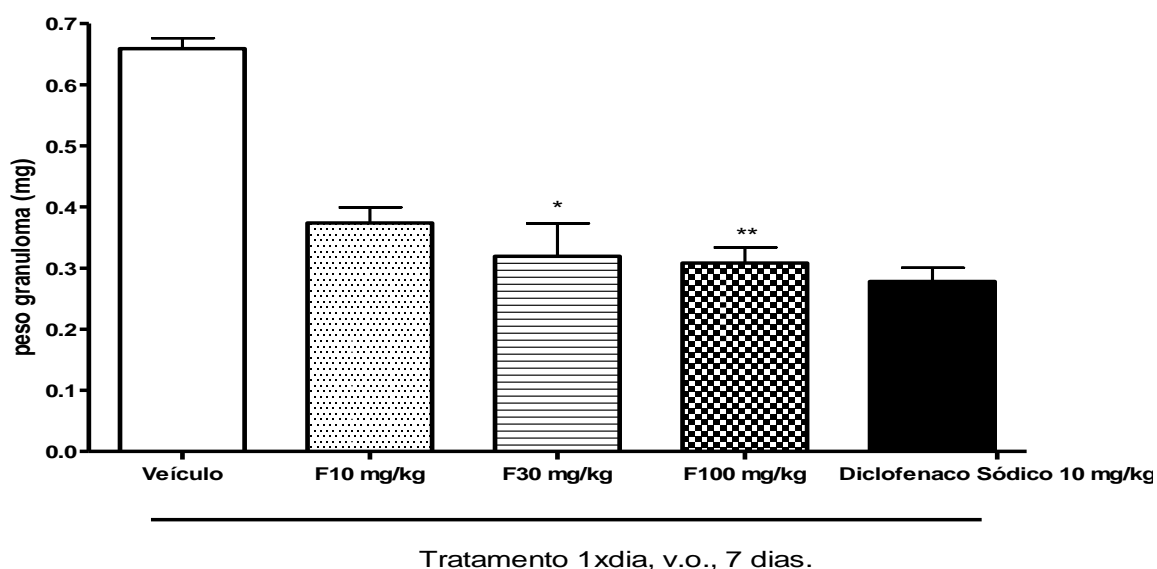


Fig. 4. Avaliação do efeito antiinflamatório da fração etanólica de *A. nitidum*, no granuloma induzido por “pellet” de algodão. \*  $p < 0,05$  e \*\*  $p < 0,01$  vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Student-Newman-Keul).

Neste modelo crônico, as doses de 30 e 100mg/kg da fração etanólica de *A. nitidum* apresentaram significativa atividade antiinflamatória quando o processo é crônico e a administração das doses é freqüente, já que no modelo em questão, os animais foram tratados diariamente, por 7 dias.

Vemos o resultado de um modelo baseado na inflamação crônica e que tem maior probabilidade de evoluir para uma complicação. Neste modelos os efeitos das frações de *A. nitidum* se comportaram de maneira previsível, baseando-nos pelas literaturas anteriores.

Levando em consideração os resultados dos testes de inflamação aguda (edema de pata) e os resultados deste teste de inflamação crônica podemos analisar as frações com muito maior eficácia em processos crônicos em relação aos agudos.

## 6. CONCLUSÕES:

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa podemos sugerir que a fração etanólica das cascas de *A. nitidum*:

Não apresentou atividade antinociceptiva significativa nos modelos estudados, necessitando comprovações e novos métodos de estudo;

Apresenta atividade antiinflamatória em processos crônicos e que o estudo da dose eficaz pode apontar que as baixas concentrações sejam as mais eficazes para este fim;

A possibilidade do envolvimento da via das prostaglandinas sugere um prosseguimento nesta pesquisa, a fim de elucidar este mecanismo de ação;

O isolamento de substâncias desta fração poderá sinalizar em uma nova perspectiva na pesquisa de um fitofármaco eficaz e seguro.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALBACH, A. **A Flora Nacional na Medicina Doméstica**. São Paulo: A Edificação do Lar, 1969.
- CALIXTO, J. B. SCHEIDT, C. OTUKI, M. SANTOS, A. R. Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. **Expert. Opin. Emerg. Drugs**. Oct: 6 (2): 61-79. 2001.
- CALIXTO, J. B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. **Journal of Ethnopharmacology**. 100: 131–134. 2005.
- CID, Pablo. **Plantas Medicinais e Ervas Feiticeiras da Amazônia**. 1ed. São Paulo: Atlants Livros LTDA, 1978.
- COLLIER, H. O. J. DINNEEN, L.C. JOHNSON, C. A. SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its Suppression by analgesic drugs in the mouse. **Br. J. Pharmac. Chemother.** 32: 295-310. 1968.
- GEETHA, T.; VARALAKSHMI, P. Anti-inflammatory activity of lupeol and lupeol linoleate in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 77-80, 2001.
- HAMBURGER, M; HOSTETTMANN, K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine, v. 30, p. 3864-3874, 1991.
- HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain*, v. 30, p. 103-104, 1987.
- LAPA, A. J., SOUCCAR, C., LIMA-LANDMAN, M. T. R., LIMA, T. C. M. **Métodos Farmacológicos para a Validação de Plantas Medicinais**. São Paulo: CYTED/CNPq, 2002.
- MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. **Prog. Neurobiol.** 57: 1-164. 1999.
- PEREIRA, L. F., OLIVEIRA, C.I. F. B. **Estudo das atividades anti-inflamatória, analgésica e anticoncepcional dos extratos aquosos de *Aspidosperma carapanauba* (carapanaúba)**. Resumos do XIII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal do Amazonas, 16 a 20 de agosto de 2004, Manaus-AM. PIB-B/019/2003, 49p. Manaus, PROPESP – UFAM, 2004.

- PINTO, A. C. SILVA, D. H. S. BOLZANI, V.S. LOPES, N. P. EPIFANIO, R.A. Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. **Química nova**. V: 25, p: 45-61, 2002.
- QUEIROZ, E. F. FARO, R. R. de A. MELO, C. A. A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro. **Revista de Fitoterapia**. 9: (S1). 2009.
- SAADE, N. E; MASSAAD, C. A; OCHOA-CHAAR, C. I.; JABBUR, S. J.; AFIEHGARABEDIAN, B.; ATWEH, S. F. Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by subplantar injection of capsaicin in rats. **Journal of Physiology**, v. 545, n. 1, p. 241-253, 2002.
- STASI, L.C. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2.ed. São Paulo: UNESP, 2002.
- SWINGLE, K. F., SHIDEMAN, F. E. Phases of inflammatory responses to subcutaneous implantation of a cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agents. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 183, p. 226-234, 1972.
- SZALLASI A., BLUMBERG P. M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. **Pharmacological Reviews**, v. 51, n. 2, p. 159-212, 1999.
- SZIKSZAY, M.; OBAL, F. J. R.; OBAL, F. Dose-response relationships in the thermoregulatory effects of capsaicin. **Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology**. v. 320, n. 2, p. 97-100, 1982.
- TALHOUK, R. S. KARAM, C. FOSTOK, S. EL- JOUNI, W. BARBOUR, E. K. Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts. **J. Med. Food**. 10 (1): 1–10. 2007.
- WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenin-induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 111, p. 544-547, 1962.