

ALEXANDER GARCIA PARKER

O USO POPULAR DAS FLORES DE *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), SOLANÁCEA, COM FINALIDADE TERAPÊUTICA. INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DO MECANISMO DE AÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA.

RIO GRANDE

2006



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM**

O USO POPULAR DAS FLORES DE *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), SOLANÁCEA, COM FINALIDADE TERAPÊUTICA. INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DO MECANISMO DE AÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA.

ALEXANDER GARCIA PARKER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem – Área de Concentração: Enfermagem e Saúde. Linha de Pesquisa: Tecnologias de Enfermagem/Saúde a Indivíduos e Grupos Sociais.

Orientadora: Dra. Ana Luiza Muccillo-Baisch

RIO GRANDE

2006

ALEXANDER GARCIA PARKER

O USO POPULAR DAS FLORES DE *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), SOLANÁCEA, COM FINALIDADE TERAPÊUTICA. INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DO MECANISMO DE AÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA.

Esta dissertação foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para a obtenção do Título de

Mestre em Enfermagem

e aprovada na sua versão final em 30 de novembro de 2006, atendendo às normas da legislação vigente da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Área de concentração Enfermagem e Saúde.

Dr. Wilson Danilo Lunardi Filho
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Ana Luiza Muccillo Baisch
Presidente (FURG)

Dra. Maria Rosa Chitolina Schetinger
Membro (UFSM)

Dra. Daniela Martí Barros
Membro (FURG)

Dra. Maria Elisabeth Carvalho Cestari
Membro (FURG)

Dra. Maria Cristina Flores Soares
Suplente (FURG)

Aos meus pais, Omar e Regina, pelo amor e incentivo, abdicando muitas vezes os seus próprios sonhos pelos sonhos dos seus filhos. Amo vocês. Muito obrigado de coração!

Às minhas irmãs, Etiéli e Lethícia, pelo apoio e carinho dispensados em todos os momentos.

À uma pessoa muito importante na minha vida, e que esteve sempre presente durante esta longa caminhada do mestrado, Tatiane Feltes.

AGRADECIMENTOS

Fundação Universidade Federal do Rio Grande- FURG;

À CAPES, órgão que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento desse trabalho;

À orientadora, profa. Dra. Ana Luiza Muccillo-Baisch, profissional exemplar e, acima de tudo, uma verdadeira amiga. Vou sentir saudade dos encontros, risadas e das trufas com chá...MUITO OBRIGADO PROFESSORA ANA!!!!!!!!!!!!!!

À amiga e parceira de trabalho, Doutoranda Gianni Perazza. Praticamente 6 anos trabalhando juntos. Meu agradecimento sincero a você;

Agradeço muito à minha madrinha, Heloísa, que substituiu à altura a ausência dos pais em Rio Grande e por acreditar e incentivar a realização de mais este sonho;

Aos amigos Andressa, Solmar e Rúbia pela amizade, principalmente nos dias mais tempestuosos em que precisava filosofar com alguém sobre a vida;

Aos servidores do Departamento de Ciências Fisiológicas, especialmente à amiga Maricler e ao Black;

Aos amigos de Novo Hamburgo, Marcelo, Diego, Felipe, Fernando (Smurff), Gustavo e Pedro, que mesmo distantes se mostraram presentes em todos os momentos desta jornada;

Aos colegas do Mestrado, em especial à Aline Veleda, Jorgana, Micheli Bulhosa (graduação e pós-graduação juntos), Fernanda e Micheli;

Às equipes de enfermagem das Unidades de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, UTI e SPA (todas da Noite II), grandes amizades conquistadas durante 11 meses de serviço como Enfermeiro do Hospital Universitário. Em especial, Elziária, Sheila, Denise, Carlos, Angélica, Rosi, Claudete, Lino, Sabrina, Célia, Júlio, Dulce e todos os outros que conviveram comigo nesse período.

RESUMO

PARKER, Alexander Garcia. O uso popular das flores de *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), solanácea, com finalidade terapêutica. Investigação experimental do mecanismo de ação da atividade antinociceptiva. 2006. 73 páginas. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)-Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande.

As plantas têm sido, desde a antiguidade, um recurso terapêutico ao alcance da civilização humana. O conhecimento popular acerca das plantas, repassado através de gerações, possibilita a identificação de fontes naturais de compostos químicos importantes para a obtenção de novos fármacos. No município do Rio Grande, RS, a *Brugmansia suaveolens*, popularmente conhecida como “trombeteira” ou “cartucheira”, é uma planta utilizada como droga psicoativa e que teve evidenciada, em 2004, importante atividade analgésica através de estudos realizados na Fundação Universidade Federal do Rio Grande- FURG. O presente trabalho teve por objetivo investigar o mecanismo pela qual se processa a referida atividade, utilizando-se para isso modelos farmacológicos de nocicepção e de comportamento em camundongos. Observou-se, através dos testes das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e da placa quente, importante atividade antinociceptiva no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* (EABs), quando administrado nas doses de 100 e 300 mg/kg via intraperitoneal, reforçando os resultados obtidos em trabalho anterior (PARKER, 2004). No entanto, tal atividade antinociceptiva, quando investigada no teste da placa quente, foi significativamente reduzida pelo pré-tratamento dos animais com naloxona (antagonista dos receptores opióides), principalmente quando a dose do extrato testada foi de 300 mg/kg. Tal inibição da atividade do extrato não foi evidenciada em relação ao pré-tratamento dos animais com naloxona no teste das contorções abdominais. Quanto à participação do óxido nítrico no mecanismo da antinocicepção, o pré-tratamento com L-NAME (inibidor da óxido nítrico sintase) bem como o pré-tratamento com azul de metileno (inibidor da guanilato ciclase) não foram capazes de reverter o efeito antinociceptivo do EABs. Na investigação do envolvimento do sistema nervoso central no mecanismo antinociceptivo do EABs, foi realizado o teste da indução do sono em camundongos, onde os animais tratados somente com água e pentobarbital (barbitúrico) permaneceram acordados. Já os animais tratados com EABs e pentobarbital apresentaram um elevado índice de indução ao sono, sugerindo assim uma possível participação da via central. Na avaliação da participação do sistema gabaérgico na resposta antinociceptiva produzida pelo EABs, os animais, quando pré-tratados com flumazenil (antagonista competitivo dos benzodiazepínicos) no modelo das contorções abdominais, apresentaram significativa redução no índice de antinocicepção. Em síntese, o mecanismo antinociceptivo presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* parece estar atuando através dos sistemas opióide e gabaérgico.

Descritores: Analgesia. *Brugmansia suaveolens*. Enfermagem. Óxido nítrico.

ABSTRACT

PARKER, Alexander Garcia. The popular use of the *Brugmansia suaveolens* flowers (G.DON.), solanacea, with therapeutic purpose. Experimental investigation of the antinociceptive action mechanism. 2006. 73 pages. Thesis (Master's program in Nursing) – Post Graduation Program in Nursing, Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande.

Plants have been a therapeutic resource within reach of human civilization since antiquity. The popular knowledge concerning the plants, reviewed through generations, makes possible the identification of natural sources of important chemical compositions for the obtaining of new drugs. In the municipal district of Rio Grande, RS, *Brugmansia suaveolens*, popularly known as "trombeteira" or "cartucheira", is a plant used as psychoactive drug and it was evidenced, in 2006, an important analgesic activity through studies accomplished in the Fundação Universidade Federal do Rio Grande - FURG. The present work aimed at investigating the mechanism through which is processed the referred activity, using pharmacological nociception and behavior models in mice. It was observed, through tests of abdominal constrictions induced by the acetic acid, and the hot plate one, an important antinociceptive activity in the aqueous extract of *Brugmansia suaveolens* flowers (EABs), when managed in doses of 100 and 300 mg/kg through intraperitoneal. It reinforced the results obtained in previous work (Parker, 2004). However, such antinociceptive activity was significantly reduced for the prior treatment of the animals with naloxone (antagonist of the opioids receptors) when investigated in the hot plate test, mainly when the tested extract dose was 30mg/kg. The same was not evidenced in relation to the prior treatment of the animals with naloxone in the abdominal constrictions test. In relation to the participation of Nitric Oxid (NO) in the mechanism of the antinociception, the prior treatment with L-NAME (inhibitor of NO synthase) as well as the prior treatment with methylene blue (antagonist of guanylate cyclase) were not capable to revert the antinociceptive effect of EABs. In the investigation of the central nervous system involvement in the antinociceptive mechanism of EABs, the sleep test induction was carried out in mice, where only the animals treated with water and pentobarbital (barbiturate) stayed awake. The animals treated with EABs and pentobarbital presented a high induction index to the sleep, suggesting a possible participation of the central way. In the valuation of the gabaergic system participation in the antinociceptive response produced by EABs, the animals, when prior treated with flumazenil (competitive antagonist of the benzodiazepinics) in the model of abdominal constrictions, presented significant reduction in the antinociception index. In summary, the antinociceptive mechanism present in the aqueous extract of the flowers of *Brugmansia suaveolens* seems to be acting through the opioid and gabaergic systems.

Keywords: Analgesic. *Brugmansia suaveolens*. Nursing. Nitric oxid.

RESUMEN

PARKER, Alexander Garcia. El uso popular de las flores de *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), solanácea, con finalidad terapéutica. Investigación experimental del mecanismo de acción de la actividad antinociceptiva. 2006. 73 hojas. Disertación (Maestría em Enfermería)-Programa de Pos Graduação en Enfermería, Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande.

Las plantas han sido, desde la antigüedad, un recurso terapêutico al alcance de la civilización humana. El conocimiento popular acerca de las plantas, repasado através de las generaciones, posibilita la identificación de fuentes naturales de compuestos químicos importantes para la obtención de nuevos fármacos. En el município de Rio Grande, R.S a *Brugmansia suaveolens*, popularmente conocida como “tompetera” o “cartuchera”, es una planta utilizada como droga psicoativa y que tuvo evidenciado, em 2004, importante actividad analgésica através de los estúdios realizados em la Fundação Universidade Federal do Rio Grande - FURG. El presente trabajo tuvo por objetivo investigar el mecanismo por el cual se procesa la referida actividad, se utilizando para esto modelos farmacológicos de nocicepción y de comportamiento en ratones. Se observo, através de los testes de las contorciones abdominales inducidas por el ácido acético y de la placa caliente, importante actividad antinociceptiva em el extrato acuoso de las flores de *Brugmansia suaveolens* (EABs), cuando administrado em dosis de 100 y 300 mg/kg vía intraperitoneal, reforzando los resultados obtenidos em trabajo anterior (PARKER, 2004). Sin embargo, tal actividad antinociceptiva, cuando investigada em la placa caliente, fué significativamente reducida por el pre tratamiento de los animales com naloxona (antagonista de los receptores opióides), principalmente cuando la dosis del extracto fué de 300 mg/kg. Tal inhibición de la actividad del extrato no fué evidenciada em relación al pre tratamiento de los animales com naloxona em el teste de las contorciones abdominales. Cuanto a la participación del óxido nítrico em el mecanismo de la antinocicepción, el pre tratamiento com L-NAME (inhibidor de la sintase del óxido nítrico) así como em el tratamiento com azul de metileno (inhibidor de la ciclase guanilato) no fueron capaces de reverter el efecto antinociceptivo do EABs. Em la investigación del involucramiento del sistema nervioso central em el mecanismo antinociceptivo del EABs, fué realizado el teste de la inducción al sueño em ratones, donde los animales tratados solamente com água y pentobarbital (barbitúrico) permanecieron despiertos. Ya los animales tratados com EABs y pentobarbital presentaron un elevado índice de inducción al sueño, sugiriendo así una posible participación de la via central. Em la avaliación de la participación del sistema gabaérgico em la respuesta antinociceptiva producida por EABs, los animales, cuando pre tratados com flumazenil (antagonista competitivo de los benzodiazepínicos) em el modelo de las contorciones abdominales, presentaron significativa reducción del índice de antinocicepción. Em síntesis, el mecanismo antinociceptivo presente em el extrato acuoso de las flores de *Brugmansia suaveolens* parece estar actuando através de los sistemas opióide y gabaérgico.

Descriptores: Analgésico.*Brugmansia suaveolens*.Enfermería. Óxido nítrico.

TABELAS

Tabela 1- Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no teste das contorções abdominais	42
Tabela 2- Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no teste da placa quente.....	43
Tabela 3- Investigação da participação do sistema opióide no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> em relação ao modelo das contorções abdominais.....	44
Tabela 4- Investigação da participação do sistema opióide no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> em relação ao modelo da placa quente.....	45
Tabela 5- Investigação da participação da via L-arginina-NO no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> em relação ao modelo das contorções abdominais.....	46
Tabela 6- Investigação da participação do óxido nítrico, via estimulação da guanilato ciclase, no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> em relação ao modelo das contorções abdominais.....	47
Tabela 7- Investigação da participação do sistema nervoso central no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> através do teste de indução do sono.....	48
Tabela 8- Investigação da participação da via gabaérgica no mecanismo antinociceptivo da <i>Brugmansia suaveolens</i> em relação ao modelo das contorções abdominais.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BAR- barbituratos

BDZ- Benzodiazepínicos

CENPRE- Centro de Estudos, Prevenção e Recuperação de Dependentes

Químicos-FURG

EABs – Extrato Aquoso das Flores de *Brugmansia suaveolens*

COBEA- Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

DL₅₀- Dose letal mediana para matar 50% dos animais testados

GABA- ácido γ -aminobutírico

GC- guanilato ciclase

IAPS – Associação Internacional para o Estudo da Dor

i.p. – Intraperitoneal

L-NAME - N -nitroarginine-L-methyl ester

LN_{MMA} - N₁-monometil-L-arginina

NO – Óxido Nítrico

NOs – Óxido Nítrico sintase

OMS – Organização Mundial de Saúde

PMNPC – Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares

PSF- Programa de Saúde da Família

Rede Fito-RS- Rede de Implementação da Cadeia Produtiva de Fitoterápicos-RS

Rename-Fito- Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos

s.c. – Subcutâneo

SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	16
2.1. Gerais	16
2.2. Específicos	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1. Enfermagem e cultura	22
3.2. Enfermagem e pesquisa experimental	24
3.3. Características e mecanismos envolvidos na transmissão da dor	26
3.4. Enfermagem e dor	29
3.5. <i>Brugmansia suaveolens</i>	30
4. METODOLOGIA	32
4.1. Material vegetal - <i>Brugmansia suaveolens</i>	32
4.2. Preparação do extrato	32
4.3. Determinação da concentração do extrato aquoso das flores de <i>Brugmansia suaveolens</i>	32
4.4. Animais de experimentação	33
4.5. Drogas utilizadas	33
4.6. Avaliação experimental da resposta nociceptiva	33
4.6.1. <i>Modelo das contorções abdominais</i>	34
4.6.2. <i>Modelo da placa quente</i>	34
4.6.3. <i>Modelo da indução do sono</i>	35
4.7. Avaliação farmacológica da resposta nociceptiva- utilização de antagonistas específicos	35
4.7.1. <i>Avaliação da participação da via opióide</i>	35
4.7.1.1. Delineamento experimental do tratamento com antagonista opióide no teste das contorções abdominais.....	36
4.7.1.2. Delineamento experimental do tratamento com antagonista opióide no teste da placa quente.....	37
4.7.2. <i>Avaliação da participação da via do óxido nítrico</i>	37
4.7.2.1. Delineamento experimental do tratamento com inibidor da óxido nítrico sintase.....	38
4.7.2.2. Delineamento experimental do tratamento com inibidor da guanilato	

ciclase.....	38
4.7.3. Avaliação da participação da via gabaérgica.....	39
4.7.3.1. Delineamento experimental do tratamento com antagonista dos benzodiazepínicos.....	39
4.8. Teste da indução do sono.....	40
4.8.1. Delineamento experimental do teste da indução do sono.....	40
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	41
6. RESULTADOS.....	42
6.1. Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo das contorções abdominais.....	42
6.2. Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo da placa quente.....	43
6.3. Participação da via opióide na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo das contorções abdominais.....	43
6.4. Participação da via opióide na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo da placa quente.....	44
6.5. Participação da via do óxido nítrico, utilizando-se o inibidor da óxido nítrico sintase, na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo das contorções abdominais.....	45
6.6. Participação da via do óxido nítrico, utilizando-se o inibidor da guanilato ciclase, na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo das contorções abdominais.....	46
6.7. Participação do sistema nervoso central na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no teste da indução do sono.....	47
6.8. Participação da via gabaérgica na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de <i>Brugmansia suaveolens</i> no modelo das contorções abdominais.....	48
7. DISCUSSÃO.....	50
8. CONCLUSÕES.....	55
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
10. PERSPECTIVAS.....	57
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
11. APÊNDICE 1	
12. APÊNDICE 2	

1. INTRODUÇÃO

A utilização das plantas como medicamento é tão antiga quanto o aparecimento do próprio homem. Durante todo o seu processo evolutivo, o ser humano utilizou-se de vegetais para a cura de doenças e alívio da dor (DI STASI, 1996).

Sabe-se que os alquimistas, hindus e pajés, na tentativa de descobrir o "elixir para a vida após a morte", contribuíram para a evolução dessa arte de curar. As plantas pelas suas propriedades terapêuticas ou tóxicas adquiriram fundamental importância na medicina popular. A flora brasileira é riquíssima em exemplares que são utilizados pela população como plantas medicinais. Toda planta que é administrada de alguma forma e, por qualquer via ao homem ou animal exercendo sobre eles uma ação farmacológica qualquer é denominada de planta medicinal (DI STASI, 1996).

Na medicina vegetal, de acordo com a definição proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a terapia com ervas medicinais que compreende o uso de plantas ou partes de plantas em seu estado natural (sem o seu processamento químico) é chamada de fitoterapia. Etimologicamente, o termo fitoterapia vem do grego *phytos*, que significa plantas, e *terapia*, que significa cuidado ou tratamento. Logo, fitoterapia é o tratamento do estado geral do organismo e do sintoma por meio das plantas medicinais. Os medicamentos fitoterápicos, também referidos como fitomedicamentos (medicamentos preparados padronizadamente a partir de extratos de uma ou mais plantas) podem incluir o uso das folhas, flores, raízes, sementes, caules e até mesmo a utilização da planta inteira (DI STASI, 1996). A própria OMS preconiza, hoje, a utilização das plantas medicinais como opção na prevenção e tratamento de enfermidades (BRASIL, 2005).

Percebe-se atualmente que a utilização das plantas medicinais está intimamente ligada à cultura das comunidades, visto que o conhecimento e a prática da utilização dos vegetais com finalidade terapêutica baseiam-se na herança cultural, religiosa e social do meio familiar.

Várias substâncias de origem vegetal, indicadas pelo uso popular, tiveram as suas atividades farmacológicas cientificamente comprovadas (MIGUEL & MIGUEL, 1999). Acredita-se que cerca de 70% dos medicamentos derivados de plantas, estudados experimentalmente em laboratório, tenham sido desenvolvidos com base no conhecimento folclórico (GARCIA et al., 2002).

Nesse sentido, na investigação de plantas medicinais, a abordagem etnofarmacológica (exploração científica dos agentes biologicamente ativos, empregados ou observados pelo homem) combina as informações obtidas junto às comunidades locais que fazem uso da flora

medicinal com estudos sistemáticos de química, farmacologia e toxicologia, realizados em laboratórios especializados (ELISABETSKY & SOUZA, 2003). Esta abordagem permite, a partir da sabedoria popular em usar os remédios caseiros para aliviar sintomas das mais diversas enfermidades, estabelecer uma pré-triagem quanto à utilização terapêutica, sem perder a visão de que estes produtos naturais não sejam destituídos de toxicidade.

Diante deste contexto relacionado à utilização dos produtos naturais pelas comunidades, as plantas demonstram ter um valor incalculável para a sociedade contribuindo, significativamente, para a melhoria da qualidade de vida da população (DI STASI, 1996). Todavia, os dados existentes na literatura sobre a atividade biológica de plantas utilizadas pela população como alternativa para o auto-cuidado são insuficientes para garantir sua qualidade, eficácia e segurança (CALIXTO, 2000).

No município do Rio Grande, RS, por meio de um projeto educativo e preventivo sobre o uso indevido de drogas, desenvolvido pelo Centro de Estudos, Prevenção e Recuperação de Dependentes Químicos (CENPRE), localizado no Hospital Universitário Dr. Miguel Riêt Correa Jr. da Fundação Universidade Federal do Rio Grande- FURG, constatou-se que a espécie do gênero *Brugmansia*, conhecida popularmente como “cartucheira”, “trombeteira” ou “saia-branca”, é utilizada com frequência para fins não médicos e seu uso como droga psicoativa, capaz de produzir alucinações, mostra-se presente principalmente nos bairros periféricos da cidade (SINNOTT et al., 1995). Devido ao fato da *Brugmansia suaveolens* ser uma planta com alta concentração de alcalóides tropânicos, quando preparada em infusão para ser consumida na forma de chá ou até mesmo sob a forma de cigarro, produz efeitos alucinógenos intensos quando utilizada em grandes quantidades. Constatam-se também numerosos casos de intoxicação por ingestão, principalmente em crianças, às quais são atraídas especialmente pelas flores e pelos botões florais da referida planta (WEINER, 1987).

Através de estudos realizados no laboratório de produtos naturais, pertencente ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Rio Grande, RS, enquanto acadêmico do curso de graduação em Enfermagem e Obstetrícia, foi evidenciada a presença de importante atividade analgésica obtida no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*. No trabalho de conclusão de curso intitulado “O uso popular da *Brugmansia suaveolens* (G.DON), Solanaceae, na promoção e proteção da saúde- Um estudo experimental da atividade analgésica”, 2004, tal atividade, observada através de experimentos que estimulavam uma resposta álgica do animal de experimentação (camundongo), pôde ser

comparada, em intensidade, à atividade analgésica presente na morfina, fármaco amplamente utilizado em ambiente hospitalar (PARKER, 2004).

Muitas plantas têm sido popularmente utilizadas com a finalidade de obter o alívio da dor e em função desse constante comportamento, inúmeros estudos são desenvolvidos nesse campo farmacológico. No Brasil, bem como em outros países, um grande número de pessoas recorrem aos consultórios médicos por transtornos relacionados à dor, sendo muitas delas até mesmo hospitalizadas por esse motivo.

Desta forma, este estudo encontra justificativa, já que o uso de plantas medicinais, concomitante ou não ao uso de medicamentos com finalidade terapêutica, vem crescendo constantemente nas últimas décadas. Diante desse fato, torna-se necessária a comprovação científica dos efeitos tanto terapêuticos quanto toxicológicos da grande maioria das plantas utilizadas pela população.

Sendo assim, pode-se destacar a investigação da via e do mecanismo de ação das substâncias potencialmente analgésicas presentes no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* como a questão norteadora dessa pesquisa, visto que, atualmente, evidencia-se a ausência de estudos sobre o mecanismo de ação dos princípios ativos presentes no vegetal.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

Identificar via e mecanismo pelo qual se processa a atividade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* através de estudos farmacológicos “in vivo”;

Contribuir para uma possível descoberta de opção terapêutica capaz de agir em favor dos interesses de saúde da comunidade.

2.2. Específicos

Munir-se de conhecimento científico acerca da *Brugmansia suaveolens*, devido à ausência de estudos sobre o vegetal em questão;

Estudar as alterações comportamentais apresentadas pelos animais de experimentação frente a estímulos nociceptivos;

Proporcionar uma aproximação da enfermagem assistencial com a ciência básica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Desde os primórdios, magos, bruxas e feiticeiras faziam uso de poções afim de que os seus desejos fossem alcançados. Muitos desses “intelectuais” de época buscavam também a cura de doenças do corpo utilizando os produtos de origem natural para alcançar a longevidade e até mesmo a vida eterna. Essa arte repassada de geração em geração por milhares de anos pode ser vista hoje, nos laboratórios científicos, os quais passaram a investigar, através de experimentos, a veracidade dessas informações, tendo em vista a descoberta de novos medicamentos com base justamente nos manuscritos e informações transmitidos por esses antepassados da ciência atual (DI STASI, 1996).

De acordo com estudos históricos, teria o homem se preocupado primeiramente com o alívio da dor e com a morte, dando importância à manutenção da sua integridade física, para em um segundo plano se dedicar à domesticação de animais e cultivo de vegetais (BROSSE, 1979).

Muitas civilizações descreveram a utilização das plantas para fins medicinais em registros e manuscritos. Já no ano de 2.600 a.C., povos babilônios e sumerianos faziam uso de partes de vegetais em seus medicamentos descrevendo-os em placas de argila, constituindo assim o mais antigo tratado de medicina já encontrado (MIGUEL & MIGUEL, 1999).

Nos anos compreendidos entre 2.000 ~2.500 a.C., destacavam-se os chineses, durante o império de Shen-Nung (conhecido como o patrono da farmácia chinesa), com a descrição de aproximadamente 365 drogas e as suas indicações, muitas delas sendo utilizadas nos dias de hoje, como o ginseng, efedra, morfina, dentre outras (MARTINS et al., 2000).

Os egípcios, 2.000 a.C., através de uma grande coleção contendo aproximadamente 811 prescrições de medicamentos produzidos a partir de drogas vegetais, minerais e animais, chamada de “Papyrus Erbers”, descreviam a utilização de substâncias como babosa, absinto, figo, cebola, alho, funcho, ópio e óleo de rícino (SAMUELSSON, 1992).

Na antiga Grécia, várias receitas citavam o uso de compressas utilizando-se raízes com a finalidade de estancar hemorragias, couve como purgativo, chás de ervas como sudoríferos, suco de cila, aipo, salsa e aspargo como diuréticos e beladona, meimendo e ópio como narcóticos. Importantes nomes da medicina grega como Hipócrates (460-377 a.C.), Theophrastus (371-287 a.C.), Dioscórides (50-70 d.C.) e Galeno (130-210 d.C.) utilizavam na sua prática diária com os pacientes produtos de origem natural, entre eles as plantas medicinais. Hipócrates reuniu em sua obra “Corpus Hipocratium” a síntese dos

conhecimentos médicos de seu tempo, indicando para cada enfermidade o remédio vegetal e o tratamento adequado (TAVARES, 1996).

Em relação ao domínio público, o conhecimento acerca das plantas medicinais ainda representa a única opção terapêutica de muitas comunidades. Esses conhecimentos e práticas, caracterizados pela utilização dos recursos naturais como forma de tratamento e cura de doenças vem sendo repassados através das várias gerações chegando até os dias de hoje (DI STASI, 1996).

Durante a conferência de Alma-Ata (1978), a OMS recomendou a utilização da medicina alternativa, que compreende recursos terapêuticos como a homeopatia, acupuntura, e principalmente a fitoterapia, desde que fossem realizados experimentos que comprovassem a eficácia e ausência de riscos inerentes ao consumo humano. Essas práticas seriam utilizadas pelos sistemas nacionais de saúde, onde profissionais da área da saúde seriam preparados para a implementação e organização de medidas para melhorar a saúde das comunidades. Nessa Conferência, é recomendado aos Estados-Membros proceder a *“formulação de políticas e regulamentações nacionais referentes à utilização de remédios tradicionais de eficácia comprovada e exploração das possibilidades de se incorporar os detentores de conhecimento tradicional às atividades de atenção primária em saúde, fornecendo-lhes treinamento correspondente”* (BRASIL, 2005).

Embora a medicina moderna esteja bem desenvolvida na maior parte do mundo, a OMS reconhece que grande parte da população dos países em desenvolvimento depende da medicina tradicional para sua atenção primária, tendo em vista que aproximadamente 80% dessa população utiliza práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou preparações destas (AKERELE, 1993).

No final da década de 70, a OMS criou o Programa de Medicina alternativa, objetivando a criação de políticas públicas na área para facilitar a integração da medicina tradicional e da medicina complementar alternativa nos sistemas nacionais de atenção à saúde. Desde então, através de comunicados e resoluções, a OMS expressa o seu compromisso em incentivar os Estados-membros a formularem e implementarem políticas públicas para uso racional e integrado nos sistemas nacionais de atenção à saúde bem como para o desenvolvimento de estudos científicos para melhor conhecimento, segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 2005).

Durante o período de 1997 a 2000, estimava-se que o Brasil ficaria em 7º lugar no mundo, em vendas de medicamentos e que estas vendas atingiriam a soma de 11,5 bilhões de dólares americanos (USDC, 1999), representando um consumo de 61 dólares americanos per

capita/ano. Por outro lado, não houve aumento das unidades de produtos vendidos em relação ao período citado anteriormente, o que permitiu concluir que os medicamentos ainda estão inacessíveis às classes menos privilegiadas. Estes números evidenciam que o comércio de medicamentos no país atende apenas a faixa populacional economicamente ativa (cerca de 30%), levando a crer que a maioria da população de baixa renda utiliza produtos naturais que não se encontram registrados (FOLHA DE SÃO PAULO, 1997).

Segundo Plotkin (1991), o Brasil é o país com maior número de espécies vegetais no mundo, sendo muitas delas utilizadas na medicina popular. Quanto maior for o número de espécies, maior o potencial de novos medicamentos. Os estudos científicos envolvendo produtos naturais podem proporcionar aos fitoterápicos um maior nível de aceitação médica, respaldados pela comprovação da sua eficácia através de experimentos farmacológicos pré-clínicos e clínicos. No Brasil, esse potencial relacionado à grande diversidade de plantas está quase todo a ser descoberto, visto que não se sabe nada sobre a composição química de cerca de 99,6% de nossa flora (DI STASI, 1996).

Cabe salientar também as iniciativas das autoridades de saúde em definir e implementar políticas públicas de uso de medicamentos fitoterápicos nos serviços públicos de saúde (ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS, 1998).

No Brasil, foi criada em 2005 a Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares (PMNPC), tendo como objetivos conhecer, apoiar, incorporar e implementar experiências que já vêm sendo desenvolvidas na rede pública de muitos municípios e estados, entre as quais destacam-se aquelas no âmbito da medicina alternativa como é o caso da fitoterapia. A partir das experiências existentes, esta política nacional define as abordagens da medicina natural e práticas complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo em vista também a crescente aceitação destas abordagens por parte da sociedade. Um reflexo desse processo é a demanda pela sua efetiva incorporação ao SUS, conforme atestam as deliberações das Conferências Nacionais de Saúde e da 1ª Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica, em 2003, as quais enfatizaram a necessidade de acesso aos medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2005).

Ainda no Brasil, no ano de 2006, foi aprovada através de um decreto federal, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, tendo como objetivo principal garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Esta política tem como premissas o respeito aos princípios de segurança e eficácia na saúde pública e a conciliação de desenvolvimento sócioeconômico e conservação ambiental, tanto no âmbito local como em escala nacional, além disso, o respeito às diversidades e particularidades regionais e

ambientais deve ser princípio norteador desta política. O modelo de desenvolvimento almejado deverá reconhecer e promover a grande diversidade de formas de uso das plantas medicinais, desde o uso caseiro e comunitário, passando pela área de manipulação farmacêutica de medicamentos até o uso e fabricação industrial de medicamentos. Essencialmente, deverá respeitar a diversidade cultural brasileira, reconhecendo práticas e saberes da medicina tradicional, contemplar interesses e formas de usos diversos, desde aqueles das comunidades locais até o das indústrias nacionais, passando por uma infinidade de outros arranjos de cadeias produtivas do setor de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006).

Em relação à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, caberá ao Ministério da Saúde coordenar o processo de elaboração do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e o acompanhamento e avaliação da implementação da política. Já está em processo de elaboração um banco de dados sobre plantas medicinais e também a Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos (Rename-Fito). A sociedade e as unidades do SUS terão acesso a esses dados. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), respaldada por suas resoluções, monitorará e fiscalizará a comercialização, manipulação e distribuição de insumos de origem vegetal e fitoterápicos, e também poderá conceder o registro de novos fitoterápicos (BRASIL, 2006).

No Estado do Rio Grande do Sul, foi criada uma política para o uso de fitoterápicos, através de um projeto chamado Plantas Vivas, e, desde o início do seu processo de implantação em 1999, envolveu as Secretarias da Saúde, do Meio Ambiente, da Agricultura e Abastecimento, da Educação, do Desenvolvimento e Assuntos Internacionais, da Ciência e Tecnologia, do Trabalho, Cidadania e Assistência Social e órgãos vinculados. Houve também a criação da Rede de Implementação da Cadeia Produtiva de Fitoterápicos (Rede Fito-RS), onde uma série de ações vêm sendo realizadas pelos diferentes órgãos, inclusive em parceria com empresas e outras instituições da sociedade (ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS, 1998).

Uma consideração relevante disposta no relatório do projeto Plantas Vivas (1999) do estado do RS, é a que refere “à saúde como dimensão fundamental e princípio norteador do desenvolvimento, assim, como a construção efetiva do SUS, sendo dever do Estado garantir o direito de todos ao acesso às várias terapias disponíveis para promoção, proteção, recuperação e reabilitação da saúde” (ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS, 1998).

Essas ações buscam a implementação da fitoterapia como prática terapêutica nos serviços do SUS e a qualificação da cadeia produtiva de plantas medicinais como alternativa de desenvolvimento econômico e social (ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS, 1998).

Antes mesmo de ser decretada a Política Nacional de Plantas Medicinas e Fitoterápicos, o Estado do Rio Grande do Sul já instituía, em 2006, a Política Intersetorial de Plantas Mediciniais e de Medicamentos Fitoterápicos. A Política visa a integração dos diferentes órgãos governamentais e a sociedade na realização de iniciativas relativas às plantas medicinais, aromáticas, condimentares e aos medicamentos fitoterápicos. Visa também contribuir para o desenvolvimento político, econômico, social e ambiental do estado, construir efetivamente com o Sistema Único de Saúde e suas políticas setoriais e estabelecer uma relação dialética entre os saberes tradicionais e acadêmicos (ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS, 2006).

Autores como Medeiros & Cabral (2002) analisam a utilização da fitoterapia como sendo o terceiro sistema terapêutico, ao lado da alopatia e da homeopatia. A alopatia é caracterizada pelo uso de preparados padronizados, produzidos em laboratórios especializados, com inocuidade e qualidade controladas, enquanto a homeopatia faz uso de produtos elaborados a partir de plantas medicinais, não preconizando o uso de substâncias isoladas ou quimicamente definidas.

A utilização das plantas medicinais, nos programas de atenção básica em saúde, poderia ser caracterizada como uma opção terapêutica viável principalmente por ser de baixo custo, pela facilidade de aquisição e pelo fato da compatibilidade com a cultura da população atendida. Além disso, os efeitos adversos dos agentes fitoterápicos são menos frequentes quando comparados às drogas sinteticamente produzidas em laboratórios especializados (CALIXTO, 2000). Diante dessa percepção, trabalhos de difusão e resgate do conhecimento acerca das plantas medicinais deveriam ser difundidos cada vez mais, principalmente em áreas carentes (MEDEIROS & CABRAL, 2002).

Através de um estudo realizado no município do Rio Grande, RS, nas unidades básicas de saúde pertencentes ao Programa de Saúde da Família (PSF), foi realizada uma investigação quantitativa acerca da utilização das plantas medicinais como terapia de escolha no tratamento das mais diversas enfermidades. Constatou-se que 95% dos entrevistados utilizavam as plantas medicinais como alternativa para a resolução de problemas de saúde (MINASI, 2003).

A ampliação das opções terapêuticas ofertadas aos usuários do SUS, com garantia de acesso às plantas medicinais e fitoterápicos, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, é uma importante estratégia com vistas à melhoria da atenção à saúde da população e à inclusão social (BRASIL, 2006).

3.1. Enfermagem e cultura

O ser humano tem como característica a sua singularidade, a necessidade de cuidar da saúde utilizando, muitas vezes, o cuidado embasado na sua experiência, cultura e conhecimentos de vida (SCHWARTZ, 1998). Diante desse pressuposto, torna-se imprescindível estudar os elos que permeiam a cultura popular e a saúde, promovendo uma aproximação entre os modos individuais do cuidado e as práticas abordadas pela medicina atual.

De acordo com Helman (2003) existem dois aspectos que se inter-relacionam nos sistemas de atenção à saúde; o cultural que consiste nas teorias, conceitos básicos, modos de percepção compartilhados entre famílias e grupos sociais, e as regras que regem as relações profissionais de saúde/paciente nos ambientes de trabalho.

Levando-se em consideração que o trabalho da enfermagem constitui-se em um serviço de cuidado voltado ao ser humano, a adequação aos modos de vida, valores e aspectos culturais tornam-se imprescindíveis para uma adequada assistência em saúde. De acordo com Leininger (1985), o cuidado humanizado é uma característica importante da enfermagem, e o cuidado adaptado às particularidades culturais de cada indivíduo assistido potencializaria a manutenção, enfrentamento e recuperação da saúde pelo fato de atender terapeuticamente àquelas pessoas que apresentam difícil acesso aos centros de saúde (CESTARI & SILVEIRA, 1997).

Leininger define cultura como: "...os valores, crenças, normas e modos de vida de um determinado grupo, aprendido, compartilhado e transmitido e que orientam seu pensamento, suas decisões e suas ações de maneira padronizada", correlacionando com a visão holística acerca de cada indivíduo, ou seja, de acordo com as opções religiosas, culturais, biológicas, psicológicas, sociais, geográficas, etc. (GEORGE, 1993).

Existe um campo na enfermagem que enfoca o estudo comparativo e a análise de culturas com respeito à enfermagem e as práticas de cuidados de saúde-doença, às crenças e aos valores, com a meta de proporcionar um serviço de atendimento de enfermagem significativo e eficaz aos indivíduos, famílias e comunidades de acordo com seus valores culturais e seu contexto de saúde-doença. Este campo foi desenvolvido por Leininger (1985) e chama-se enfermagem transcultural (GEORGE, 1993).

A necessidade de um constante aperfeiçoamento, por meio de estudos e pesquisas acerca da abordagem transcultural, por parte dos profissionais enfermeiros, se faz necessário afim de que sejam realizados os cuidados de enfermagem de acordo com os padrões de

comportamento da população assistida, objetivando assim uma relação dialética de troca de conhecimentos entre profissional e paciente (CESTARI & SILVEIRA, 1997).

Foi proposto, também por Leininger (1985), o estudo aprofundado dos possíveis significados que permeiam a palavra cuidado. Diante desse pressuposto, surgiu o até então desconhecido conceito de etnoenfermagem, que aborda o estudo dos valores, crenças e as práticas do cuidado em enfermagem tal como percebidas por determinadas comunidades, levando-se em consideração as experiências culturais e os seus sistemas de valores (GEORGE, 1993).

Os comportamentos de uma determinada comunidade, ou até mesmo de algumas pessoas que a compõem, podem destacar não somente a questão cultural, mas também fatores financeiros que na maioria das vezes impossibilitam o acesso aos modos atuais de cuidado. Pode-se comprovar essa informação quando destacamos o uso popular das plantas medicinais como terapêutica de escolha, onde visualizam-se as questões culturais para esse hábito, e também a dificuldade aos serviços/tratamentos de saúde (CESTARI & SILVEIRA, 1997).

Em relação à inacessibilidade aos medicamentos, por parte das classes menos favorecidas, as plantas medicinais adquirem importância como agentes terapêuticos no combate aos agravos nessas populações. De acordo com Elisabetsky (2003), existe uma visão referente à utilização das plantas medicinais de que a cultura e a sabedoria popular podem até identificar sintomas, porém não possuem a capacidade de entender as doenças. Diante desse pressuposto, o conhecimento repassado através das gerações não poderia servir de base para o desenvolvimento de novas alternativas em medicamentos. Entretanto, sabe-se que o conhecimento popular é de grande interesse para a ciência visto que a descoberta de novos fármacos muitas vezes tem início através de relatos e observações sistemáticas feitas por essas pessoas da própria comunidade.

O uso dos vegetais como opção terapêutica está intimamente ligado ao contexto sociocultural das comunidades em questão. Dessa forma, as técnicas e manejos para a sua utilização devem ser analisados considerando-se a importância dessa interação (FIGUEIREDO, 2003).

Nessa direção, a Enfermagem participa ativamente nas questões voltadas ao uso de fitoterápicos unindo o saber científico e o saber popular, tendo em vista que o enfermeiro é o profissional que trabalha mais voltado às comunidades carentes, justamente onde a utilização de plantas medicinais se apresenta com maior intensidade.

3.2. Enfermagem e pesquisa experimental

O interesse pelas terapias alternativas, principalmente o uso de plantas medicinais tem ganhado adeptos junto aos médicos e enfermeiros, que têm expressado um crescente interesse pela sua utilização (LEACH et al., 2004).

Os fatores sócio-econômicos estimulam a utilização da fitoterapia, despertando nos profissionais cientistas um constante interesse pela pesquisa experimental afim de que sejam descobertas novas alternativas para o auto-cuidado.

Acredita-se que, tentando estabelecer sua legitimidade científica e reconhecimento de uma profissão enquanto ciência, a enfermagem optou por seguir um caminho próprio, afastando-se da ciência médica e indo ao encontro de modelos de pesquisa alternativos (exploratório, social, histórico, etc.), distanciando-se assim do aporte experimental e da ciência básica (ALVES et al., 2004).

A ciência em enfermagem deve estar envolvida nas mudanças de paradigmas das ciências básicas, com importantes e emergentes trabalhos em uma série de direções, valorizando o conhecimento científico e sustentado, em detrimento de uma atuação empírica e intuitiva.

No Brasil, possivelmente por um desconhecimento do enfermeiro quanto à multiplicidade da utilização da ciência básica para o delineamento da sua investigação, o foco da pesquisa pouco tem se voltado para a investigação experimental (ALVES et al., 2004).

Atualmente, percebemos a enfermagem inserida no processo do cuidado desenvolvendo estratégias que abordam aspectos relativos às doenças e ao paciente. Alves e colaboradores (2004) comentam que é indispensável que também a enfermagem, enquanto ciência, esteja inserida e atuante nas questões da pesquisa básica, o que poderá ser favorecido pelo crescimento substancial da pesquisa experimental na área, abrindo as perspectivas de conhecimento de patologias e descoberta de novos fármacos em múltiplas direções.

De acordo com as diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em enfermagem, a articulação entre o ensino, pesquisa e extensão/assistência deverá ser garantida, proporcionando um ensino crítico, reflexivo e criativo, incentivando o desenvolvimento, participação e realização de atividades experimentais e/ou outras formas de produção de conhecimento que objetivem a qualificação da prática profissional e a socialização do conhecimento produzido (DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS DO CURSO DE ENFERMAGEM, 2001).

Podemos fundamentar nosso conhecimento, enquanto profissionais enfermeiros, nas ciências sociais e do comportamento humano, sem, no entanto, nos distanciar da área biológica e médica. Deve haver uma busca constante pela interdisciplinariedade e articulação da pesquisa, ensino e assistência, já que a enfermagem não pode mais desenvolver-se desarticulada das demais ciências (PRADO & GELBCKE, 2001)

Se a enfermagem deseja promover mudanças na prática assistencial e aplicar os resultados de seus testes experimentais, há necessidade de valorização aos trabalhos multidisciplinares, elaborados com flexibilidade e em colaboração com cientistas e profissionais de outras áreas (MENDES, 1991).

Somente o conhecimento e o acesso às informações científicas servem como guia no estabelecimento de ações que possam conduzir com segurança o cuidado prestado pela equipe de enfermagem, de forma que o enfermeiro só poderá garantir seu espaço na equipe de saúde, quando tiver consciência do reflexo de suas ações no estado de saúde do paciente sob seus cuidados. É preciso, então, que criemos condições para que a experimentação possa ser vivenciada e incorporada ao conhecimento do enfermeiro, se possível desde sua formação enquanto aluno de graduação (MENDES, 1991).

O que se vê atualmente no contexto mundial é um crescente interesse da Enfermagem em relação aos fitoterápicos, visando estudar as alterações clínicas provocadas pela sua utilização, e também pela necessidade de promover mudanças consistentes e seguras na prática (HOLTZCLAW & HANNEMAN, 2002).

Diante disso, as plantas medicinais, bem como os fitoterápicos, adquirem importância e devem ser analisados com os métodos modernos de experimentação disponíveis (LAPA et al., 2003).

Os modelos animais oferecem vantagens para os pesquisadores enfermeiros ou outros, (PAGE ET AL., 2001), no sentido de possibilitarem testar hipóteses em condições controladas eliminando assim possíveis fatores que possam interferir nas co-morbidades, terapia de drogas e variáveis ambientais limitando a interpretação dos dados (WITEK JANUSEK, 2004).

Nota-se, então, que a pesquisa com animais, quando bem conduzida, fornece importantes informações sobre muitos aspectos da fisiopatologia de doenças humanas, podendo determinar o potencial benéfico de muitas propostas de intervenções terapêuticas, servindo de referência para diversos estudos clínicos. Havendo respeito a todas essas condições, o uso de animais em modelos experimentais pode trazer contribuições bastante significativas à pesquisa científica, inclusive para a enfermagem.

Os resultados obtidos no trabalho “O uso popular da *Brugmansia suaveolens* (G.DON), Solanaceae, na promoção e proteção da saúde- Um estudo experimental da atividade analgésica”, 2004, onde foi evidenciada a presença de importante atividade antinociceptiva no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, nos possibilitou o aceite para publicação do artigo intitulado “Antinociceptive Effects of the Aqueous Extract of *Brugmansia suaveolens* Flowers in Mice”, o qual será publicado em janeiro de 2007 na revista BIOLOGICAL RESEARCH FOR NURSING (Vol. 8, N° 3, p. 1-7).

Diante da ausência de publicações científicas acerca da *Brugmansia suaveolens*, teve-se a necessidade de continuar os estudos, buscando-se, nesta dissertação de mestrado, desenvolver atividades e experimentos que nos possibilitassem investigar o mecanismo pela qual se processa a atividade analgésica obtida no tratamento com a *Brugmansia suaveolens* (PARKER, 2004).

Dessa forma, a pesquisa com plantas medicinais, de forma alguma deveria ser subestimada na atualidade, visto que os resultados em relação à obtenção de novas substâncias com atividade farmacológica definida e com grande potencialidade de transformação em medicamentos mostram-se comprovadamente promissoras.

3.3. Características e mecanismos envolvidos na transmissão da dor

Atualmente sabe-se que a dor é reconhecida como uma das principais conseqüências em relação às mais diversas patologias, e suas repercussões são consideradas potencialmente prejudiciais para o organismo (MCCAFFERY et al., 2001).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IAPS), a dor é definida como uma experiência desagradável, de natureza sensorial, cognitiva e emocional caracterizada por um estímulo nocivo excessivo associado a uma lesão tissular real ou potencial. Pode-se classificar a dor, de acordo com o tipo de lesão e/ou mediadores, em dor inflamatória, neurogênica, neuropática e psicogênica, as quais estão associadas respectivamente, com lesão tecidual associada ao processo inflamatório, lesão ao tecido neuronal, com a disfunção de um nervo ou com fatores psicológicos (MILLAN, 1999).

Quanto a sua duração, a dor pode ser classificada em aguda e crônica. A dor aguda caracteriza-se por ser de curta duração, normalmente persiste em um prazo inferior a três meses, mantendo-se apenas enquanto dura a lesão. Constitui um alerta de que algo no

organismo não está bem e está relacionada a afecções traumáticas, queimaduras, infecções e processos inflamatórios, entre outras (MORGAN-JONES et al., 2000). Tem início com uma lesão e substâncias algogênicas são produzidas no local afetado ou ali liberadas, estimulando terminações nervosas (nociceptores) compostas por fibras mielinizadas finas ou amielínicas. O impulso é transferido através dessas fibras para o corno posterior da medula ou para os núcleos sensitivos, no caso de nervos cranianos. Nesses locais, pode ocorrer modulação (amplificação ou supressão) do sinal, antes de ser projetado para as áreas específicas do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral, onde é interpretado. Ao longo dessas vias de condução da dor geram-se reflexos que envolvem alterações neuroendócrinas (DRUMMOND, 2000).

O quadro de dor crônica é definido como a dor que dura por mais tempo que a lesão tecidual desencadeante (persiste por mais de três meses), de causa conhecida ou não, que não melhora após a terapêutica e com intensidade variada. A maioria dos estados com dor crônica estão associados a aberrações da via fisiológica normal, dando origem à hiperalgesia (uma maior intensidade da dor associada a um estímulo nocivo e leve), alodinia (dor evocada por um estímulo não-nocivo gerando respostas maiores em intensidade e/ou duração), ou espasmos momentâneos de dor sem qualquer estímulo desencadeante. Pode envolver ainda outros tipos de fatores, como por exemplo os psicológicos e comportamentais, adquirindo, portanto, as dimensões cognitiva e afetiva maior significado (DRUMMOND, 2000).

A dor ainda pode ser dividida em: somática, visceral e neurogênica. A dor visceral ocorre quando há comprometimento de órgãos internos, revelando o estímulo de fibras sensoriais presentes nesses órgãos. Não há localização precisa e mostra-se continuamente. A dor somática, originada de ossos e partes moles, é contínua, localizada na área acometida e que piora com pressão ou movimento. A dor neurogênica localiza-se na região inervada pelo nervo danificado e pode estar associada a um "déficit" motor ou sensitivo, alterações do sistema nervoso autônomo, parestesias e episódios paroxísticos de sensações de "choque" ou queimação, determinando uma lesão crônica das fibras nervosas. (DRUMMOND, 2000).

A persistência desses processos reacionais em função da permanência da dor resulta na formação de círculos viciosos com constante aumento das disfunções orgânicas e dos efeitos prejudiciais ao paciente, como hipoventilação, aumento do trabalho cardíaco, diminuição da perfusão sanguínea periférica e contração muscular reflexa (KANNER, 1998).

A intensidade de uma resposta nociceptiva é o resultado da ação combinada de numerosos mediadores químicos. Estes, atuando em locais específicos, medulares ou centrais, exacerbam ou então modulam a resposta nociceptiva (LAPA et al., 2003).

Existem várias fontes onde os mediadores participantes da resposta nociceptiva são gerados, como por exemplo tecido lesado, sistema vascular, células imunes, tecidos adjacentes, nervos sensoriais e simpáticos. A atuação desses mediadores se dá em receptores distribuídos no organismo (DICKENSON E BESSON, 1997).

Estudos recentes sugerem a participação do óxido nítrico (NO) no processo de transmissão sináptica do sistema nervoso central bem como no sistema nervoso periférico, ou seja, participação do NO em mecanismos de dor. O NO é produzido no SNC a partir da L-arginina, por meio de enzimas conhecidas com NO sintases (NOs), enzimas localizadas no neurônio e que requerem estímulos e fenômenos fisiopatológicos, fazendo com que haja participação no processo de modulação da transmissão nociceptiva (MELLER et al., 1993).

Os opióides são agonistas dos receptores opióides encontrados nos neurônios de algumas zonas do cérebro, medula espinhal e nos sistemas neuronais do intestino. Os receptores opióides são importantes na regulação normal da sensação da dor. A sua modulação é feita pelos opióides endógenos (fisiológicos), como as endorfinas e as encefalinas, que são neurotransmissores (GUTSTEIN & AKIL, 2006).

O sistema opióide é de grande importância quando se avalia a nocicepção. Os receptores γ (μ), κ (kappa) e sigma (σ) estão localizados em vários níveis das vias envolvidas com a transmissão e/ou modulação da dor e associados aos efeitos antinociceptivos dos agonistas opióides tipo morfina. Os receptores μ são os mais significativos na ação analgésica, mas os sigma e kappa partilham de algumas funções. Cada tipo de receptor é ligeiramente diferente do outro, e apesar de alguns opióides ativarem todos de forma indiscriminada, alguns ativam apenas um subtipo. Em 1981, foi identificado o receptor delta (δ), que não é ativado por opióides endógenos, por isso ele é desconsiderado. Os opióides endógenos são peptídeos. Os fármacos opióides usados em terapia, apesar de não serem proteínas, têm conformações semelhantes em solução às dos opióides endógenos, ativando os receptores em substituição destes (GUTSTEIN & AKIL, 2006).

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um dos principais inibidores da transmissão da dor no sistema nervoso central. Os receptores GABA são classificados em três tipos: GABA_A, atuam acoplados aos canais de Cl⁻, GABA_B, acoplados aos canais K⁺ e GABA_C, acoplados aos canais de Cl⁻ (Calderone et al., 1999). Os receptores GABA participam de vários eventos farmacológicos, incluindo a analgesia. Os benzodiazepínicos (BDZ) e os barbituratos (BAR), fármacos de ação anticonvulsivante, ansiolítica, sedativo/hipnótico e propriedades anestésicas, parecem exercer seus efeitos terapêuticos interagindo com os receptores GABA_A (MORROW, 1995).

3.4. Enfermagem e dor

Aumenta, a cada dia, o número de pessoas que sofrem de dor e muitas delas permanecem sem tratamento adequado. No entanto, existem métodos capazes de controlar este tipo de dor. Os cuidados atentos da enfermagem, associados à terapêutica medicamentosa, são as bases para manejar a dor, tornando-a suportável para o paciente.

O Enfermeiro deve saber reconhecer os "sinais de dor", tendo em mente que os pacientes têm direito ao tratamento com fármacos analgésicos. Esta é uma tarefa que pode gerar dificuldades, visto que pacientes e profissionais podem ter concepções diferentes da dor. A manifestação algica pode se apresentar de diversas maneiras, tais como através do choro, gemido, alterações dos sinais vitais, agitação, tremor ou comportamento verbal. Entretanto, o não aparecimento dos sinais citados não significa ausência de dor. Alguns pacientes podem adaptar-se, através do desenvolvimento de um elevado poder de autocontrole, suprimindo os sinais de sofrimento, ou apenas permanecendo prostrados ou mais quietos que o habitual, devido ao esgotamento físico e mental causados pela doença (SOFAER, 1994).

A dor prolongada pode causar no paciente depressão, raiva, falha no desempenho de atividades rotineiras (ex.: atividade sexual, tomada de decisões), além de ocasionar sofrimento inútil para o doente, familiares, amigos e equipe de saúde. O profissional de enfermagem deve avaliar a dor através do levantamento de dados, para planejar a assistência de enfermagem, ajudar a selecionar as medidas de alívio mais adequadas e verificar a eficácia da terapêutica adotada (BRASIL, 1995).

Tendo em vista que o Enfermeiro é o profissional da área da saúde que permanece mais tempo junto ao paciente com dor, tem-se a oportunidade de contribuir para o alívio deste sintoma, seja através de cuidados específicos oferecidos para o conforto do paciente, de modo que ele possa desenvolver sua capacidade funcional e sobreviver sem dor em nível hospitalar, seja pela descoberta de novos fármacos através de pesquisas experimentais em nível laboratorial.

Parece claro, portanto, que uma adequada avaliação, controle e alívio da dor, além do aspecto humanitário de não subestimar as queixas do paciente, devem constituir parte essencial da assistência de enfermagem, objetivando contribuir para a manutenção de funções fisiológicas básicas e evitar os efeitos colaterais nocivos advindos da permanência da dor.

3.5. *Brugmansia suaveolens*

A *Brugmansia suaveolens* é uma planta indígena originária do México. Pertencente à classe das Dicotiledôneas, família Solanaceae, gênero *Brugmansia* e espécie *suaveolens*, cresce em forma de arbustos (Apêndice 1a; 1b) e atinge cerca de 3 metros de altura. Apresenta flores brancas em forma de grandes campainhas pendentes que podem medir até 40 centímetros de comprimento e se assemelham às trombetas, de onde teve origem o seu principal nome popular, “Trombeteira”, sendo também conhecida como “Saia Branca”, ou “Cartucheira”. A folha é oblonga com 20 a 40 centímetros de comprimento e cerca de 10 centímetros de largura. O tipo de solo em que cresce a *Brugmansia suaveolens*, o qual deve ser preferencialmente humoso, assim como a intensidade da luz solar e a época do ano para a colheita, interferem significativamente para um maior ou menor rendimento em alcalóides tropânicos (PIO CORREA, 1984).

Sua administração mais freqüente caracteriza-se pelo que podemos chamar de infusão, onde as flores ou folhas do vegetal são colocadas em uma vasilha, que depois recebe água fervente e posteriormente é tampada. Após descansar por um determinado tempo, a mistura é coada e ingerida). O tempo de infusão varia de 10 a 15 minutos (para folhas ou flores) a várias horas (no caso de raízes). A infusão da planta é inodora ou apresenta odor característico bem suave. Na forma de chá, a concentração dos princípios ativos é baixa e, segundo Nogueira (1984), propiciam uma terapia suave e seu efeito se deve aos princípios ativos nela contidos.

Preparados a partir de Solanaceae já eram conhecidos dos antigos hindus e têm sido usados por médicos por muitos séculos (BACCHI, 2003). As plantas pertencentes à família

Solanaceae são conhecidas por possuírem alcalóides tropânicos (compostos de caráter básico), 0.36 – 0.56% da sua constituição química. Dentre os alcalóides, encontramos a hioscina, também conhecida como escopolamina, e a atropina, (ambos presentes tanto nas flores quanto nas sementes). Estes alcalóides são usados pelas suas propriedades antiespasmódica, antiasmática, anticolinérgica, narcótica e anestésica (KAWABATA et al., 1993).

Os alcalóides tropânicos inibem as ações da acetilcolina em efetores autônomos inervados pelos nervos pós-ganglionares colinérgicos, bem como na musculatura lisa, que é desprovida de inervação colinérgica. Os agentes muscarínicos de maneira geral têm pouco efeito sobre as ações da acetilcolina em receptores nicotínicos. Na junção neuro-muscular, na qual os receptores são nicotínicos, são necessárias doses extremamente altas de alcalóides tropânicos para produzir algum grau de bloqueio. É provável que a maioria dos efeitos de alcalóides tropânicos no Sistema Nervoso Central (SNC) em doses usuais sejam atribuídos às suas ações anti-muscarínicas centrais. Em doses altas ou tóxicas, os efeitos dos referidos alcalóides consistem, em geral, de estimulação seguida de depressão. Em doses usadas clinicamente a escopolamina provoca depressão do SNC causando sonolência, euforia, amnésia, fadiga enquanto que a atropina provoca excitação (CHARNEY et al., 2006).

Na literatura há relatos do uso das flores dessa planta, com doses relativamente baixas, resultando em alucinações, impulsos violentos de morte, delírios, transtorno bipolar, vertigens, midríase, taquicardia, confusão mental, irritabilidade, entre outros. As alucinações e alguns sintomas podem persistir por até três dias. Existem também relatos de intoxicação grave de crianças após a ingestão das flores de *Brugmansia suaveolens*, sendo estas atraídas pelos botões florais da referida planta, principalmente quando utilizada nas residências como planta ornamental (SILVA et al., 1953).

Além dos estudos realizados na Fundação Universidade Federal do Rio Grande em relação à propriedade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* (PARKER, 2004), foi realizada também a investigação da dose letal mediana (DL₅₀) do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*, que consiste em uma dose necessária para matar 50% dos animais testados e, portanto, exprime a toxicidade de uma substância. Grupos de animais receberam doses do decocto de 70 mg/kg a 470 mg/kg. Os animais foram observados por 24 horas, onde a concentração máxima testada não foi capaz de provocar a morte dos animais, tornando inviável o cálculo da DL₅₀ (SINNOTT et al., 1995). Fica evidente assim a baixa toxicidade da planta.

4. METODOLOGIA

4.1. Material vegetal - *Brugmansia suaveolens*

As flores da *Brugmansia suaveolens* foram coletadas no município de Rio Grande, RS, em junho de 2005 e identificadas de acordo com a exsicata número 004025 de 2005 que corresponde à classificação da espécie *Brugmansia suaveolens* no herbário da Fundação Universidade Federal do Rio Grande. Após a coleta, as amostras foram secas à temperatura de 37° C, em estufa elétrica, conservadas sob condições controladas de temperatura (37° C) para posterior preparo dos extratos.

4.2. Preparação do extrato

O extrato foi preparado utilizando-se o aparelho Soxhlet (Apêndice 1c), possibilitando assim a extração dos princípios ativos e elementos químicos presentes na planta, utilizando-se como solvente água destilada. O material biológico (30 gramas) de flores picadas e secas, foi colocado em um envelope confeccionado em papel filtro o qual entrou em contato com o solvente (300 mL), através de um refluxo contínuo durante seis horas. O extrato obtido, de consistência viscosa, coloração marrom escuro e odor suave bem característico do vegetal, foi denominado extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* (EABs).

4.3. Determinação da concentração do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*

A determinação da concentração do extrato foi feita através do processo de secagem em balança digital de umidade (AND-AD 4714, Brasil), utilizando-se para isso 5 mL do extrato. A amostra foi processada por um período de 30 minutos, tempo necessário para a secagem total à temperatura de 186°C. A concentração média do extrato foi de aproximadamente 24 mg/mL.

4.4. Animais de experimentação

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) machos, adultos, com idade entre 6-7 semanas, pesando em média 30 gramas, procedentes do Biotério Central da FURG (apêndice 1d). Os animais foram mantidos no biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas, alojados em gaiolas contendo cerca de 6-8 animais por caixa (apêndice 1e), em condições controladas de temperatura ($21\pm 3^{\circ}\text{C}$), umidade (51%) e foto período (12 h claro /12 h escuro), alimentados com ração comercial para animais de laboratório (Nuvital, Nuvital Nutrientes, Colombo, Paraná, Brasil) e água *ad libitum*.

4.5. Drogas utilizadas

Foram utilizadas as seguintes substâncias: cloridrato de morfina (Dinomorf®), naloxona (Sigma, U.S.A.), L- NAME (N -nitroarginine-L-methyl ester/ Sigma, U.S.A.), azul de metileno (Sigma, U.S.A), pentobarbital (Sigma, U.S.A.), flumazenil (Flumazen®, União Química Farmacêutica), diazepam (Diazepam®), ácido acético (Delaware®).

4.6. Avaliação experimental da resposta nociceptiva

Os animais exibem respostas comportamentais e fisiológicas semelhantes àquelas observadas nos seres humanos, quando são submetidos a um estímulo nociceptivo (doloroso). Através da avaliação destas respostas podemos identificar a existência de uma resposta álgica e sua experiência, e assim avaliar a sua intensidade e estudar as substâncias potencialmente analgésicas (LAPA et al., 2003).

De acordo com Lapa e colaboradores (2003), a limitação cognitiva, em estudos desta natureza, nos faz usar o termo “resposta nociceptiva” para substituir o termo “dor” e o termo “resposta antinociceptiva” em substituição à palavra analgesia, tendo em vista que os sujeitos estudados não podem definir verbalmente a resposta.

Os modelos empregados neste trabalho foram realizados obedecendo-se rigorosamente as regras estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1991).

4.6.1. *Modelo das Contorções Abdominais*

O modelo das contorções abdominais induzidas por ácido acético, foi descrito por Koster (1959) e caracteriza-se por ser um modelo com boa sensibilidade às várias drogas analgésicas. Permite avaliar a atividade antinociceptiva de substâncias que atuam tanto em nível central quanto periférico. As contorções consistem no estiramento da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma ou ambas as patas anteriores (apêndice 1f). A resposta nociceptiva foi induzida pela injeção de ácido acético (0,6% v/v) diluído em solução salina (0,9%), via intraperitoneal (i.p.), no volume de 0,1 mL/10g de peso corporal em camundongos. Trinta minutos antes da injeção de ácido acético, foram administrados o extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* 100 e 300 mg/kg e as substâncias a serem testadas. Os grupos controles receberam água destilada (10 mL/kg) e morfina (10 mg/kg). Decorridos 5 minutos da administração do ácido acético, os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro afim de serem observados. O número de contorções abdominais e o alongamento das patas foram quantificados cumulativamente, em cada grupo, durante os 25 minutos subseqüentes ao estímulo doloroso. A atividade antinociceptiva foi determinada tomando-se como base a inibição do número de contorções abdominais dos animais tratados com as substâncias em estudo. Os resultados obtidos a partir dos grupos tratados foram comparados com os grupos controle.

4.6.2. *Modelo da Placa Quente*

O teste da placa quente, conhecido também como Hot Plate test, foi descrito por Eddy e Leimbach (1953) e consiste em um modelo de dor sensível para a avaliação de fármacos que agem centralmente, como a morfina e seus derivados. Os animais são colocados sobre uma superfície metálica (apêndice 1g) cercada por um quadrado de acrílico, superfície esta aquecida a uma temperatura aproximada de 55⁰ C (Insight, Brasil). Uma vez o animal colocado sobre a placa, o cronômetro é acionado para que seja feito o registro do tempo de reação do animal, em segundos. São observados os movimentos de “sapateadas” (troca do apoio entre as patas) sobre a placa quente e/ou lambidas das patas dianteiras. Ao primeiro sinal desses movimentos o cronômetro é parado e o tempo de reação verificado, sendo considerado como indicativo da latência da resposta nociceptiva ao estímulo doloroso. Observou-se, nesse teste, o tempo de reação do animal ao estímulo térmico 30, 60, 90, 120 e

150 minutos após a administração do EABs i.p., (100 e 300 mg/kg). O tempo máximo de latência neste teste foi de 30 segundos (tempo máximo de permanência sobre a placa) afim de que fossem evitados danos teciduais aos animais. Os resultados dos grupos tratados foram comparados posteriormente com os grupos controle, tratados com água e com morfina (10 mg/kg).

4.6.3. Modelo da Indução do Sono

Este modelo, descrito por Soulimani et al. (2001), consiste em verificar se um tratamento específico interfere na indução do sono de uma sub-dose hipnótica de barbitúrico. Permite avaliar a possível participação do sistema nervoso central no efeito antinociceptivo do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*. O EABs (100 e 300 mg/kg) foi administrado intraperitonealmente 30 minutos antes da administração de pentobarbital (25 mg/kg, i.p.). O grupo controle foi tratado nas mesmas condições inferidas ao tratamento com EABs porém com água destilada. Após a administração do barbitúrico, os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro a fim de serem observados. Os animais são considerados em estado de sono quando, ao serem acomodados em decúbito dorsal, permanecerem nessa posição (apêndice 1h). O despertar dos animais foi evidenciado pelo retorno dos mesmos à postura ortostática. Nesse teste, levou-se em consideração o número de animais induzidos ao estado de sono.

4.7. Avaliação farmacológica da resposta nociceptiva – utilização de antagonistas específicos

4.7.1. Avaliação da participação da via opióide

Para analisar a possível participação de substâncias opióides na ação do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, grupos distintos de animais foram pré-tratados com naloxona (5 mg/kg, i.p., antagonista opióide não seletivo). Após 30 minutos da administração do pré-tratamento, os animais foram tratados com água destilada (controle), morfina (10 mg/kg) administrada por via subcutânea (s.c.) ou EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.). Decorridos 30 minutos da administração dos tratamentos, os animais foram avaliados quanto à nocicepção causada pela injeção de ácido acético administrado via intraperitoneal (modelo das contorções abdominais). Os grupos utilizados como controle foram tratados com EABs (100 e 300

mg/kg, i.p.), morfina (10 mg/kg, s.c.), naloxona (5 mg/kg, i.p.) ou água destilada (10 mL/kg, i.p.), 30 minutos antes da injeção intraperitoneal de ácido acético.

4.7.1.1. Delineamento experimental do tratamento com antagonista opióide no teste das contorções abdominais

1) Os animais foram divididos em 8 grupos contendo 8 animais por grupo. Cinco constituíram os controles, onde os animais foram tratados somente com água destilada, morfina, naloxona ou EABs (100 e 300 mg/kg). Os três grupos restantes constituíram os animais pré-tratados com naloxona e que, decorridos 30 minutos, foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg) ou morfina;

2) injetou-se um volume de 0,1 mL/10g por peso corporal de solução de ácido acético (0,6 v/v) por via intraperitoneal 30 minutos após a administração dos tratamentos;

3) os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro para a observação da resposta nociceptiva;

4) as contorções e a rotação do abdômen, seguidas ou não da extensão de uma ou ambas as patas traseiras, foram quantificadas de maneira cumulativa durante os 25 minutos que seguiram a injeção intraperitoneal de ácido acético. O total de contorções neste período foi considerado como índice de resposta nociceptiva.

Para confirmar a possível participação de substâncias opióides na ação do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, foi utilizado também o teste da placa quente, onde os animais foram pré-tratados com naloxona (5 mg/kg, i.p., antagonista opióide não seletivo). Decorridos 30 minutos da administração do pré-tratamento, os animais foram tratados com água destilada, morfina (10 mg/kg, s.c.) ou EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.). Após 30 minutos da administração dos tratamentos, os animais foram avaliados quanto à nocicepção causada pelo estímulo térmico da placa quente. Os grupos utilizados como controle foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.), morfina (10 mg/kg, s.c.), naloxona (5 mg/kg, i.p.) ou água destilada (10 mL/kg, i.p.), 30 minutos antes de serem conduzidos à placa quente.

4.7.1.2. Delineamento experimental do tratamento com antagonista opióide no teste da placa quente

1) Os animais foram divididos em 7 grupos contendo 8 animais por grupo. Quatro constituíram os controles, onde os animais foram tratados somente com água destilada, morfina ou EABs (100 e 300mg/kg). Os três grupos restantes constituíram os animais pré-tratados com naloxona e que, decorridos 30 minutos, foram tratados com EABs (100 e 300mg/kg) ou morfina;

2) os animais foram colocados individualmente sobre a placa aquecida para a observação da resposta nociceptiva;

3) O tempo de latência de cada animal ao aparecimento da resposta foi novamente avaliado, decorridos 30, 60, 90, 120 e 150 minutos após a administração do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*;

4) O tempo máximo de contato do animal com a superfície aquecida não excedeu 30 segundos, de acordo com o recomendado pelo COBEA, evitando-se assim uma possível lesão tecidual nos animais testados.

4.7.2. Avaliação da participação da via do óxido nítrico

Para avaliar a possível participação da via L-arginina-NO no mecanismo de antinocicepção do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, os animais foram pré-tratados com N -nitroarginine-L-methyl ester - L-NAME (20 mg/kg, i.p., inibidor da óxido nítrico sintase). Após 30 minutos da administração do L-NAME, os animais foram tratados com água destilada (10 mL/kg, i.p.) ou com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.). Decorridos 30 minutos da administração dos tratamentos, os animais foram analisados quanto à nocicepção causada pela injeção de ácido acético administrado via intraperitoneal. Os grupos utilizados como controle foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.), L-NAME (20 mg/kg, i.p.) ou água destilada (10 mL/kg, i.p.), 30 minutos antes da injeção intraperitoneal de ácido acético.

4.7.2.1. Delineamento experimental do tratamento com inibidor da óxido nítrico sintase

1) Os animais foram divididos em 6 grupos contendo 8 animais por grupo. Três grupos constituíram os controles, onde os animais foram tratados somente com água destilada, ou EABs (100 e 300 mg/kg). Os três grupos restantes constituíram os animais pré-tratados com L-NAME e que, decorridos 30 minutos, foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg) ou água destilada;

2) foi injetado um volume de 0,1 mL/10g por peso corporal de solução de ácido acético (0,6 v/v) por via intraperitoneal após 30 minutos da administração dos tratamentos;

3) os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro para a observação;

4) as contorções e a rotação do abdômen, seguidas ou não da extensão de uma ou ambas as patas traseiras, foram contadas de maneira cumulativa durante os 25 minutos que seguiram a injeção intraperitoneal de ácido acético. O total de contorções neste período foi considerado como índice de resposta nociceptiva.

Para avaliar a possível participação do óxido nítrico, via estimulação da guanilato ciclase, no mecanismo de antinocicepção observado no tratamento com o extrato de *Brugmansia suaveolens*, os animais foram pré-tratados com azul de metileno (20 mg/kg, i.p., inibidor da guanilato ciclase). Após 30 minutos da administração do azul de metileno, os animais foram tratados com água destilada (10 mL/kg, i.p.) ou com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.). Decorridos 30 minutos da administração dos tratamentos, os animais foram analisados quanto à nocicepção causada pela injeção de ácido acético administrado via intraperitoneal. Os grupos utilizados como controle foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.), azul de metileno (20 mg/kg, i.p.) ou água destilada (10 mL/kg, i.p.), 30 minutos antes da injeção intraperitoneal de ácido acético.

4.7.2.2. Delineamento experimental do tratamento com inibidor da guanilato ciclase

1) Os animais foram divididos em 6 grupos contendo 8 animais por grupo. Três grupos constituíram os controles, onde os animais foram tratados somente com água destilada ou EABs (100 e 300 mg/kg). Os três grupos restantes constituíram os animais pré-tratados com

azul de metileno e que, decorridos 30 minutos, foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg) ou água destilada;

2) foi injetado um volume de 0,1 mL/10g por peso corporal de solução de ácido acético (0,6 v/v) por via intraperitoneal após 30 minutos da administração dos tratamentos;

3) os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro para a observação;

4) as contorções e a rotação do abdômen, seguidas ou não da extensão de uma ou ambas as patas traseiras, foram contadas de maneira cumulativa durante os 25 minutos que seguiram a injeção intraperitoneal de ácido acético. O total de contorções neste período foi considerado como índice de resposta nociceptiva.

4.7.3. Avaliação da participação da via gabaérgica

Para analisar a possível participação da via gabaérgica na ação do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, grupos distintos de animais foram tratados com flumazenil (5 mg/kg, s.c., antagonista competitivo dos benzodiazepínicos). Os animais foram pré-tratados com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.), água destilada (10 mL/kg, i.p.), ou diazepam (5 mg/kg, i.p., benzodiazepínico) 15 minutos antes da administração do tratamento (flumazenil). Decorridos 30 minutos da administração dos pré-tratamentos, os animais foram avaliados quanto à nociceção causada pela injeção de ácido acético administrado via intraperitoneal. Os grupos utilizados como controle foram tratados com EABs (100 e 300 mg/kg), diazepam, flumazenil ou água destilada, 30 minutos antes da injeção intraperitoneal de ácido acético.

4.7.3.1. Delineamento experimental do tratamento com antagonista dos benzodiazepínicos

1) Os animais foram divididos em 7 grupos contendo 8 animais por grupo. Quatro grupos constituíram os controles, onde os animais foram tratados somente com água destilada, diazepam ou EABs (100 e 300 mg/kg). Os três grupos restantes constituíram os animais pré-tratados com EABs (100 e 300 mg/kg) ou diazepam e que receberam, decorridos 15 minutos, o tratamento com flumazenil.

2) foi injetado um volume de 0,1 mL/10g por peso corporal de solução de ácido acético (0,6 v/v) por via intraperitoneal após 30 minutos da administração dos grupos que

receberam apenas água destilada, EABs (100 e 300 mg/kg) ou diazepam e 15 minutos da administração dos grupos tratados com flumazenil.

3) os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro para a observação;

4) as contorções e a rotação do abdômen, seguidas ou não da extensão de uma ou ambas as patas traseiras, foram contadas de maneira cumulativa durante os 25 minutos que seguiram a injeção intraperitoneal de ácido acético. O total de contorções neste período foi considerado como índice de resposta nociceptiva.

4.8. Teste da indução do sono

Para analisar a possível participação do sistema nervoso central na antinocicepção do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, grupos de animais foram pré-tratados com EABs (100 e 300 mg/kg, i.p.) ou água destilada (10 mL/kg, i.p), 30 minutos antes do tratamento com pentobarbital (25 mg/kg, i.p., barbitúrico). Logo após o tratamento, os animais foram observados quanto à reação após a administração de uma sub-dose hipnótica de barbitúrico.

4.8.1. Delineamento experimental do teste da indução do sono

1) Os animais foram divididos em 3 grupos contendo 8 animais por grupo. Um grupo constituiu o controle, onde os animais foram pré-tratados somente com água e, após 30 minutos, foram tratados com o pentobarbital. Os dois grupos restantes constituíram os animais que foram pré-tratados com o EABs (100 e 300 mg/kg) e, decorridos 30 minutos, tratados com pentobarbital.

2) os animais foram colocados individualmente sob campânulas de vidro para a observação;

3) nesse teste, levou-se em consideração o número de animais induzidos ao estado de sono onde, ao serem acomodados em decúbito dorsal, permanecerem nessa posição.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os resultados foram expressos como a média \pm erro-padrão da média e analisados estatisticamente por meio de análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Tukey e Post Hoc. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como indicativos de significância.

Os resultados obtidos foram apresentados em tabelas e interpretados segundo o referencial teórico proposto.

6. RESULTADOS

6.1. Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo das contorções abdominais

A atividade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, nas doses de 100 e 300 mg/kg, foi verificada utilizando-se o teste das contorções abdominais induzidas pela injeção intraperitoneal de ácido acético. As doses do EABs utilizadas nesse teste, como nos outros modelos investigados, foram baseadas nos estudos realizados anteriormente nesta instituição (PARKER, 2004).

Os animais pré-tratados com o extrato de *Brugmansia suaveolens* tiveram redução significativa no número de contorções abdominais confirmando assim os resultados encontrados por PARKER (2004).

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que o extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*, causou completa inibição da indução de contorções pela injeção de ácido acético intraperitoneal, em ambas as doses testadas, apresentando potencial analgésico semelhante ao fármaco padrão empregado como controle nesse teste, a morfina.

Tabela 1: Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no teste das contorções abdominais.

<i>Tratamentos</i> <i>Dose (mg/kg)</i>	<i>Número de contorções</i> <i>(durante 25 min)</i>	<i>% de inibição das</i> <i>contorções</i>
controle	60±5.2	–
morfina (10)	1±0.48*	98.3
EABs (100)	0±0*	100
EABs (300)	0±0*	100

O valores representam a média ± S.E.M do número de contorções observadas durante um período de 25 minutos após o estímulo nociceptivo. N= 8 animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para P<0,05, comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.

6.2. Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo da placa quente

A atividade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, nas doses de 100 e 300 mg/kg, foi verificada no teste da placa quente. Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que o EABs (100 e 300 mg/kg) foi capaz de prolongar, significativamente, o tempo de resposta ao estímulo térmico.

Os animais tratados com morfina (10 mg/kg, s.c., agonista opióide) mostraram um significativo aumento no período de permanência sobre a placa quente.

Tabela 2. Efeito antinociceptivo do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no teste da placa quente.

Tratamentos (mg/kg)	Latência (s) média±S.E.M.					
	zero	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min
controle	2.9±0.5	2.29±0.2	4.0±0.4	6.1±0.6	6.2±1.2	5.8±1.2
morfina (10)	3.7±0.5	15.9±2.3*	20.3±2.5*	24.3±2.5*	19.2±3.5*	18.0±3.2*
EABs (100)	4.1±0.4	5.5±0.7	12.8±1.4*	22.6±2.5*	28.0±1.1*	18.8±2.3*
EABs (300)	3.7±0.4	7.0±1.6	19.6±3.7*	24.6±2.3*	20.5±1.8*	20.4±1.6*

Os valores representam a média ± S.E.M. N= 8 animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para P<0,05, comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.

6.3. Participação da via opióide na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo das contorções abdominais

Em relação à investigação da participação da via opióide no mecanismo da atividade antinociceptiva presente no EABs, realizado através do teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, pode-se visualizar na Tabela 3 os resultados dos grupos controle, onde os animais tratados somente com água destilada e pré-tratados com naloxona (antagonista opióide não seletivo), apresentaram uma pequena diminuição no índice de nocicepção. Os animais tratados com morfina e que receberam o pré-tratamento com naloxona apresentaram completa inibição da atividade antinociceptiva, como já era esperado

de uma fármaco antagonista opióide. Já os grupos que foram tratados com EABs nas doses de 100 e 300 mg/kg e pré-tratados com naloxona não apresentaram diminuição significativa nos índices de nocicepção neste modelo testado.

Tabela 3. Investigação da participação do sistema opióide no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* em relação ao modelo das contorções abdominais.

<i>Tratamentos (mg/kg)</i>	<i>Número de contorções (durante 25 min)</i>	<i>% de inibição das contorções</i>
controle	58±5.1	-
morfina (10)	1±0.52*	98.3
naloxona (5)	48.9±9.0	15.7
Naloxona + morfina (5+10)	51.9±3.9 [#]	10.5
EABs (100)	0±0*	100
naloxona + EABs (5+100)	0.1±0.1*	99.8
EABs (300)	0±0*	100
naloxona + EABs (5+300)	0±0*	100

Os valores representam a média ±S.E.M do número de contorções observadas durante um período de 25 minutos após o estímulo nociceptivo. *N*= 8 animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para **P*<0,05 vs grupo controle; [#]*P*<0,05 vs grupo morfina.

6.4. Participação da via opióide na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo da placa quente

Também foi investigada a participação da via opióide no mecanismo da atividade antinociceptiva presente no EABs utilizando-se o teste da placa quente, sendo este considerado por alguns autores como o teste mais específico para a avaliação do sistema opióide. Pode-se visualizar na Tabela 4 os resultados dos grupos controle, onde os animais tratados somente com água destilada e pré-tratados com naloxona (antagonista opióide não seletivo), apresentaram uma pequena diminuição no índice de nocicepção. Os animais tratados com morfina, e que foram pré-tratados com naloxona, apresentaram completa inibição da atividade antinociceptiva. Já os grupos que foram tratados com EABs nas doses de 100 e 300 mg/kg e pré-tratados com naloxona apresentaram diminuição significativa nos

índices de antinocicepção, neste modelo testado. Dessa forma, o sistema opióide parece estar envolvido no mecanismo de antinocicepção presente no EABs.

Tabela 4. Investigação da participação do sistema opióide no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* em relação ao modelo da placa quente.

<i>Tratamentos (mg/kg)</i>	<i>Latência (s) média±S.E.M.</i>					
	zero	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min
controle	2.9±0.5	2.29±0.2	4.0±0.4	6.1±0.6	6.2±1.2	5.8±1.2
morfina (10)	3.7±0.5	15.9±2.3*	20.3±2.5*	24.3±2.5*	19.2±3.5*	18.0±3.2*
naloxona+morfina (5+10)	3.2±0.5	13.5±1.6*	14.3±1.9	13.0±1.5	12.7±2.2	11.2±2.2
EABs (100)	4.1±0.4	5.5±0.7	12.8±1.4*	22.6±2.5*	28.0±1.1*	18.8±2.3*
naloxona+EABs (5+100)	3.2±0.4	7.8±1.0	14.4±3.4*	21.0±2.9*	27.2±2.9*	24.2±2.7*
EABs (300)	3.7±0.4	7.0±1.6	19.6±3.7*	24.6±2.3*	20.5±1.8*	20.4±1.6*
naloxona+EABs (5+300)	3.8±0.4	18.8±2.4*	18.2±2.9	12.3±2.1	7.0±1.3	6.8±1.2

Os valores representam a média ± S.E.M. $N= 8$ animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para $P<0,05$, comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.

6.5. Participação da via do óxido nítrico, utilizando-se o inibidor da óxido nítrico sintase, na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo das contorções abdominais

Investigou-se também um possível envolvimento da via L-arginina-NO no mecanismo antinociceptivo do EABs. Os resultados, apresentados na Tabela 5, demonstram que o pré-tratamento dos animais com L-NAME (20 mg/kg, i.p., inibidor da óxido nítrico sintase) não foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo do EABs nas doses de 100 e 300 mg/kg, no modelo nociceptivo induzido pela injeção de ácido acético via intraperitoneal.

Tabela 5: Investigação da participação da via L-arginina-NO no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* em relação ao modelo das contorções abdominais.

<i>Tratamentos (mg/kg i.p.)</i>	<i>Número de contorções (durante 25 min)</i>	<i>% de inibição das contorções</i>
controle	58.0±5.1	–
L-NAME+água (20)	38.2±2.0*	34.1
EABs (100)	0±0*	100
L-NAME+EABs (20/100)	2.7±1.0	95.2
EABs (300)	0±0*	100
L-NAME+EABs (20/300)	0.2±0.2	99.6

Os valores representam a média \pm S.E.M. $N= 8$ animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para $P<0,05$, comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.

6.6. Participação da via do óxido nítrico, utilizando-se o inibidor da guanilato ciclase, na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo das contorções abdominais

Foi analisada também a participação do óxido nítrico, via estimulação da guanilato ciclase, em relação à antinocicepção causada pelo EABs, onde os resultados apresentados na Tabela 6 demonstram que o pré-tratamento dos animais com azul de metileno (20 mg/kg, i.p., inibidor da guanilato ciclase) não alterou de maneira significativa a ação antinociceptiva causada pelo EABs nas doses de 100 e 300 mg/kg, quando testado com o modelo das contorções abdominais.

Tabela 6: Investigação da participação do óxido nítrico, via estimulação da guanilato ciclase, no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* em relação ao modelo das contorções abdominais.

<i>Tratamentos (mg/kg i.p.)</i>	<i>Número de contorções (durante 25 min)</i>	<i>% de inibição das contorções</i>
controle	58.0±5.1	–
Azul de metileno+água (20)	9.0±2.9*	80
EABs (100)	0±0*	100
Azul de metileno+EABs (20/100)	0±0*	100
EABs (300)	0±0*	100
Azul de metileno+EABs (20/300)	0.2±0.2*	99.6

Os valores representam a média ± S.E.M. N= 8 animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para P<0,05, comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.

6.7. Participação do sistema nervoso central na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no teste da indução do sono

A fim de investigar a possível participação do sistema nervoso central no mecanismo antinociceptivo do EABs e, devido à evidência, em estudos anteriores, da presença de alcalóides tropânicos nas flores de *Brugmansia suaveolens*, verificou-se através do teste de indução do sono a reação dos animais quando pré-tratados com uma sub-dose hipnótica de pentobarbital. Observa-se na tabela 07 que os animais tratados somente com água destilada (controle) e pré-tratados com pentobarbital permaneceram acordados. Os animais tratados com EABs 100 mg/kg e que foram pré-tratados com pentobarbital, de um N de oito animais, três dormiram. Já os animais tratados com EABs na dose de 300 mg/kg e pré-tratados com pentobarbital, de um N de oito animais, sete dormiram, evidenciando assim, de forma dose dependente, uma possível participação do sistema nervoso central induzida pelo EABs.

Tabela 7. Investigação da participação do sistema nervoso central no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* através do teste de indução do sono.

	<i>Extrato aquoso de Brugmansia suaveolens</i>		
	<i>Controle</i>	<i>100 mg/kg</i>	<i>300 mg/kg</i>
		<i>(%)</i>	
N	8	8	8
Nº animais induzidos ao sono	0	3 (37.5)	7 (87.5)

^aAs drogas foram injetadas intraperitonealmente 30 minutos antes do teste. O grupo controle foi tratado com água destilada.

6.8. Participação da via gabaérgica na atividade antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens* no modelo das contorções abdominais

Foi investigado também um possível envolvimento da via gabaérgica no mecanismo antinociceptivo do EABs, onde os resultados apresentados na tabela 8 demonstram que o pré-tratamento dos animais com flumazenil (5 mg/kg, s.c., antagonista competitivo dos benzodiazepínicos) foi capaz de reverter significativamente, de forma dose dependente, o efeito antinociceptivo do EABs nas doses de 100 e 300 mg/kg, quando analisado em relação à nocicepção induzida pela injeção de ácido acético via intraperitoneal.

Tabela 8: Investigação da participação da via gabaérgica no mecanismo antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* em relação ao modelo das contorções abdominais.

<i>Tratamentos (mg/kg i.p.)</i>	<i>Número de contorções (durante 25 min)</i>	<i>% de inibição das contorções</i>
controle	58.6±4.3	-
diazepam (5)	8.9±1.7*	84,8
diazepam+flumazenil (5+5)	26.5±3.2*	54,8
EABs (100)	3.1±0.7*	94,6
flumazenil+EABs (5/100)	11.9±1.6 [#]	79,7
EABs (300)	1.5±0.6*	97,4
flumazenil+EABs (5/300)	10.1±1.7 [#]	82,8

Os valores representam a média ±S.E.M do número de contorções observadas durante um período de 25 minutos após o estímulo nociceptivo. *N*= 8 animais por grupo. As diferenças entre os grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey e Post Hoc. A significância estatística foi considerada para **P*<0,05 vs grupo controle; [#]*P*<0,05 vs extrato 100 ou 300 mg/kg.

7. DISCUSSÃO

A fisiopatologia da dor envolve diferentes estruturas centrais e periféricas que partem desde a superfície da pele até o córtex cerebral. O mecanismo da nocicepção constitui-se em um processo no qual os estímulos dolorosos são enviados ao sistema nervoso central e, a partir daí, é manifestada uma reação em resposta a esses sinais nocivos. Os estímulos dolorosos podem ser de natureza térmica, mecânica ou química e, quando entram em contato com a pele, ativam estruturas específicas denominadas nociceptores (MILLAN, 2002).

Atualmente, o interesse para o uso clínico de novas substâncias com atividade analgésica, obtidas a partir de vegetais e utilizadas principalmente para avaliar os diferentes tipos de dor tanto de origem neurogênica quanto inflamatória, vem aumentando gradativamente. Vários modelos podem ser utilizados para a investigação da atividade analgésica de extratos e compostos. No entanto, esses modelos experimentais possuem particularidades importantes como simplicidade, resolutividade dos resultados, dentre outras. Em relação aos testes de avaliação nociceptiva, tem-se como característica primordial a possibilidade de buscar correlações com estudos clínicos em humanos (DICKENSON e BESSON, 1997).

A *Brugmansia suaveolens*, popularmente conhecida como “trombeteira” ou “cartucheira”, é utilizada pela população com finalidade psicotrópica, devido principalmente a sua capacidade de produzir alucinações. Estudos preliminares confirmam que essa planta possui atividade antinociceptiva e suscitou o interesse na continuidade da investigação das propriedades farmacológicas e também do mecanismo de ação envolvido no efeito antinociceptivo da *Brugmansia suaveolens* (PARKER, 2004).

Neste sentido, este estudo confirma e amplia os dados obtidos em trabalho anterior (Parker, 2004), realizados nessa mesma instituição de ensino, e mostram claramente que o extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens* é dotado de importante atividade antinociceptiva quando administrado por via intraperitoneal em diferentes modelos de nocicepção de origem neurogênica.

O efeito farmacológico encontrado em trabalho anterior pode sugerir um possível mecanismo de ação antinociceptiva central, envolvendo talvez, receptores opióides, sem, contudo, descartar a participação de mecanismos periféricos (PARKER, 2004).

Dentre os modelos de nocicepção utilizados nesse trabalho, o teste das contorções abdominais induzidas pela injeção intraperitoneal de ácido acético constitui-se em um modelo de fácil observação quanto à reação do animal ao estímulo doloroso. O ácido acético atua

indiretamente por induzir a liberação de mediadores endógenos que estimulam os neurônios nociceptivos sensíveis a drogas analgésicas opióides e não esteroidais (COLLIER et al., 1968). Representa um modelo de nocicepção amplamente utilizado para avaliação do potencial analgésico de substâncias que envolvem receptores e mediadores peritoneais.

De acordo com Ribeiro et al. (2000), a nocicepção induzida pelo ácido acético depende ainda da liberação de citocinas IL-1 β , TNF- α e a IL-8, a partir de basófilos e macrófagos residentes na cavidade abdominal, que em conjunto com outros mediadores podem inferir a nocicepção típica desse modelo experimental. Além disso, apresenta boa sensibilidade às várias drogas analgésicas e seus respectivos antagonistas. Os resultados obtidos com este teste também permitem estabelecer uma boa relação entre modelos clínicos e pré-clínicos (KOSTER et al., 1959).

Foi possível evidenciar, através do teste das contorções abdominais, importante atividade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*. O EABs, nas doses de 100 e 300 mg/kg, produziu completa inibição da nocicepção provocada pela injeção de ácido acético. Esses resultados permitiram inferir, inicialmente, uma possível participação central no mecanismo antinociceptivo do EABs.

A comparação feita com a nocicepção induzida pelo ácido acético mostra que a morfina, na dose testada, ofereceu proteção similar a ambas as doses do extrato de *Brugmansia suaveolens*.

A atividade antinociceptiva do EABs também foi confirmada com a utilização do modelo experimental da placa quente, conhecido por ser sensível à drogas de atuação central como a morfina (CARTER, 1991). Neste teste foram utilizados, além das doses do extrato das flores de *Brugmansia suaveolens*, como droga padrão a morfina, um analgésico opióide.

Os métodos que utilizam estímulos térmicos para produzir um estímulo nociceptivo, medem a latência da resposta dos animais a temperatura e são apropriados para testar substâncias analgésicas opióides. Por outro lado, este método é insensível a substâncias do tipo analgésicas não esteróides inibidores da ciclooxigenase como, por exemplo, a aspirina e o diclofenaco (LE BARS et al., 2001).

Neste estudo, com o teste da placa quente, os resultados sugerem que o extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*, no seu efeito antinociceptivo, pode implicar a participação dos receptores opióides. Na comparação dos tempos de reação dos animais tratados com as doses do extrato e o grupo controle, houve um aumento significativo do tempo de permanência sobre a placa quente. Estes resultados são indicativos de efeitos centrais, comparáveis ao efeito da morfina.

As plantas do gênero *Brugmansia* contêm alcalóides tropânicos, principalmente escopolamina, hioscina e atropina. Na *Brugmansia suaveolens* os alcalóides tropânicos foram isolados por extração ácido-básica e quantificado por cromatografia (ALVES, 2003) e encontrou-se escopolamina nas flores e frutos.

Existem evidências de que os agonistas colinérgicos assim como os inibidores da colinesterase possuem atividade analgésica. A oxotremorina, um agonista muscarínico não seletivo, a fisostigmina e os inibidores da colinesterase (HARRIS et al., 1969) além da acetilcolina (PEDIGO et al., 1975), foram mais eficazes do que a morfina nos modelos de imersão da cauda.

Por outro lado, o efeito paradoxal da atropina (R-(+)-hioscyamina), foi demonstrado em coelhos, aumentando o efeito anestésico local da procaína e da lidocaína (GUELARDINE et al., 1999). Este efeito foi evidenciado nos modelos de placa quente, contorções abdominais e teste da imersão da cauda (GUELARDINE et al., 1990) com a intensidade dos efeitos comparável a da morfina.

O envolvimento dos sistemas opióide e colinérgico no núcleo central da amígdala, na modulação da antinocicepção foi proposto por Leite-Panissi e colaboradores (2004). Estes autores sugerem que a transmissão colinérgica possa ativar a liberação de peptídeos endógenos a partir de interneurônios o que resultaria na antinocicepção.

Na investigação da possível participação do sistema nervoso central, especificamente da via opióide, no mecanismo da atividade analgésica do extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, as respostas antinociceptivas foram testadas na presença do antagonista opióide naloxona. No entanto, como pode ser visto nos resultados, utilizando-se o modelo das contorções, o tratamento dos animais com o antagonista opióide não foi capaz de modificar a característica da resposta frente ao estímulo dado pelo ácido acético intraperitoneal. Por outro lado, o mesmo antagonista foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo da morfina.

Quando utilizamos o teste da placa quente, na investigação da participação da via opióide na resposta antinociceptiva do EABs, os resultados nos permitem sugerir efeito central, mediado parcialmente por receptores opióides na resposta antinociceptiva do extrato. Nos animais pré-tratados com naloxona, o extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*, principalmente na dose de 300 mg/kg, reduziu o tempo de permanência sobre a placa quente, nos períodos entre 90 e 150 minutos após a administração do extrato.

Dessa forma, os resultados obtidos demonstram que a ação antinociceptiva do extrato aquoso de *Brugmansia suaveolens*, nas doses testadas e no modelo da placa quente, apresenta um envolvimento parcial com o sistema opióide.

Quanto aos efeitos sobre o sistema nervoso central, as doses do extrato aquoso de flores de *Brugmansia suaveolens* (100 e 300 mg/kg) produziram um aumento do efeito hipnótico induzido pelo pentobarbital, de maneira dose-dependente, o que sugere atividade sedativa. O pentobarbital, um barbitúrico, é uma substância conhecida por induzir o sono. Através do teste da indução do sono (SOULIMANI et al., 2001), foi possível observar que os animais tratados com o barbitúrico, na dose sub-hipnótica, e que posteriormente receberam ambas as doses do extrato de *Brugmansia suaveolens*, adormeceram, nas proporções de 37,5% dos animais que receberam a dose de 100 mg/kg e de 87,5% no grupo que recebeu a dose de 300 mg/kg. Estes resultados nos permitiram atribuir um efeito sedativo central do extrato em teste. A associação de ambos os efeitos, sedativo e analgésico, nos levou a sugerir um efeito central que pudesse estar associado à neurotransmissão gabaérgica.

O efeito sedativo registrado aqui pode ser relacionado com a interação do extrato com os receptores benzodiazepínicos, uma vez que muitas substâncias benzodiazepínicas e compostos relacionados que se ligam com os receptores no sistema nervoso central, têm sido identificados em muitos extratos de plantas (MEDINA, 1996).

Os benzodiazepínicos são geralmente conhecidos como sedativos, ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes. Exercem seus efeitos farmacológicos via a interação com receptores que fazem parte do complexo receptor do GABA. Os benzodiazepínicos de ligam ao receptor GABA_A e aumentam a ação do neurotransmissor inibidor GABA (CHARNEY et al., 2006).

Existem trabalhos mostrando os efeitos antinociceptivos dos benzodiazepínicos (SIERRALTA, 1992) e outros trabalhos que não comprovam estas observações. No entanto, apesar destas discrepâncias, os benzodiazepínicos ganharam aceitação clínica no manejo de vários estados que envolvem dor, principalmente naquelas associadas com ansiedade, lesão e espasmo muscular e dor neuropática (CHARNEY et al., 2006).

Neste trabalho, a utilização de benzodiazepínico, representada pelo tratamento dos animais com o diazepam, confirmou dados já existentes na literatura evidenciando um efeito antinociceptivo (TALARECK E FIDECKA, 2002). Nos animais tratados com o benzodiazepínico foi observada a redução do número de contorções induzidas pelo ácido acético.

Na investigação de um efeito central semelhante aos benzodiazepínicos, as doses do extrato foram testadas na presença do flumazenil, um derivado benzodiazepínico que antagoniza as ações dos mesmos no sistema nervoso central. O flumazenil inibe competitivamente a atividade de reconhecimento do local de ação do benzodiazepínico no complexo receptor GABA-benzodiazepínico. É indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos (CHARNEY et al., 2006).

Neste estudo o flumazenil foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo, não apenas para o diazepam, mas igualmente para ambas as doses do EABs. A atividade antinociceptiva do benzodiazepínico, traduzida pela redução do número de episódios de contorções provocadas pelo ácido acético, é dependente de mecanismos gabaérgicos (TALARECK E FIDECKA, 2002).

Estudos recentes sugerem a participação do óxido nítrico (NO) no processo de transmissão sináptica do sistema nervoso central bem como no sistema nervoso periférico, ou seja, participação do NO em mecanismos de dor. O NO é produzido no SNC a partir da L-arginina, por meio de enzimas conhecidas com NO sintases (NOs), enzimas localizadas no neurônio e que requerem estímulos e fenômenos fisiopatológicos, fazendo com que haja participação no processo de modulação da transmissão nociceptiva (MELLER et al., 1993).

Diante disso, foi mostrado em estudos anteriores que a administração de LNMMA (N-monometil-L-arginina), um inibidor da NOs, bloqueou a analgesia periférica induzida por acetilcolina (DUARTE et al., 1990). Também foi descrito que a antinociceção periférica da morfina em ratos submetidos à hiperalgisia induzida por prostaglandina E₂ foi mediada por liberação de NO via ativação do cGMP. Entretanto, há controvérsias com relação ao papel do NO em fenômenos dolorosos, uma vez que a injeção local de NO em humanos produz dor, possivelmente via estimulação local de nociceptores (FERREIRA et al., 1991).

Neste trabalho, procuramos investigar a participação do NO na resposta antinociceptiva induzida pelo EABs, com a utilização do inibidor da NO sintase, L-NAME, e do inibidor da guanilato ciclase, o azul de metileno. No entanto os resultados obtidos não permitem envolver este mediador na resposta antinociceptiva do extrato com o teste das contorções.

Por outro lado, nossos resultados confirmam o papel antinociceptivo dos inibidores da NOs e da guanilato ciclase, respectivamente o L-NAME e o azul de metileno, no modelo das contorções induzidas por ácido acético, confirmando resultados anteriores já citados neste trabalho.

8. CONCLUSÕES

A realização deste trabalho permitiu confirmar e estender dados anteriores acerca da atividade antinociceptiva presente no extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*, bem como identificar os efeitos centrais do extrato e sugerir as participações das vias opióide e gabaérgica nesse mecanismo.

Os mecanismos envolvidos nas ações do EABs não estão ainda completamente esclarecidos, contudo, no presente estudo foram obtidos avanços significativos a esse respeito, o que torna esse composto atraente para o aproveitamento e desenvolvimento de uma nova opção terapêutica com potencial antinociceptivo capaz de agir em favor dos interesses de saúde da população.

Permitiu também ampliar o conhecimento sobre o vegetal e suas propriedades, o que possibilitará instrumentalizar os profissionais da área da saúde, de elementos discursivos para atender as necessidades de educação em saúde, das populações que eventualmente façam o uso da planta, no sentido de fornecer as informações sobre os seus efeitos e os cuidados referentes à sua utilização.

Através da abordagem experimental, criou condições de avaliação de um problema clínico, representado pela nocicepção (aqui referida para o termo dor) e permitiu avaliar o comportamento animal frente a estímulos aversivos, dentro de condições totalmente controladas, e aproximar as ciências farmacologia e enfermagem.

Ofereceu a visualização ampliada do papel do enfermeiro dentro da grande área das ciências biológicas e da saúde, no desenvolvimento de um trabalho experimental.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabemos que, para proporcionar uma assistência de enfermagem efetiva e capaz de atender às reais necessidades do paciente, precisamos de suportes terapêuticos e conhecimentos específicos e suficientes acerca da patologia e do próprio tratamento empregado. No desempenho do seu papel, o enfermeiro tem buscado assistir a saúde de forma cada vez mais científica e fundamentada em ações independentes e/ou interdependentes, de maneira autônoma ou em colaboração com outros profissionais despertando o interesse para o trabalho multiprofissional (ALVES et al., 2004).

Hoje, até mesmo na sistematização da assistência de enfermagem, exigida legalmente para o exercício profissional, precisamos de uma direção e conhecimento sobre patologias, sinais e sintomas relacionados aos mesmos, para que sejamos capazes de identificar os potenciais de cada paciente e adequar as propostas de ação do enfermeiro.

Para tanto, faz-se necessária a produção e aplicação de conhecimentos científicos, utilizando-os em todas as áreas da saúde. O emprego desses conhecimentos também está na formação de profissionais atualizados, familiarizados com as conquistas de fronteiras em sua área de atuação, treinados no exercício do rigor metodológico, com capacidade de compreensão da literatura especializada, conscientes da necessidade de educação permanente (VENTURA, 2000).

Em conjunto, os resultados do presente estudo indicam que extratos e compostos obtidos dos produtos naturais, especialmente aqueles obtidos de plantas medicinais, ainda tem e continuarão tendo lugar importante no processo de descoberta de novas drogas, particularmente no descobrimento de novas drogas analgésicas.

10. PERSPECTIVAS

Realização de um estudo toxicológico aprofundado com o extrato aquoso das flores de *Brugmansia suaveolens*;

Continuar a investigação do mecanismo de ação da atividade antinociceptiva, visto que existe a possibilidade de outras vias e sistemas estarem interagindo no mecanismo do EABs;

Estudar, através da purificação do EABs, a continuidade ou não do mecanismo antinociceptivo da planta.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERELE, O. Summary of WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. **HerbalGram**, 28: 13-20, 1993.

ALVES, M. N. **Alocação de alcalóides tropânicos em *Brugmansia suaveolens* (Solanacea)**. Tese apresentada ao Instituto de Biologia para a obtenção do título de doutor em Biologia Vegetal. Universidade Estadual de Campinas, 92p., 2003.

ALVES, L. M. M.; NOGUEIRA, M. S.; GODOY, S. DE. Pesquisa Básica em Enfermagem. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, Jan/Fev; 12(1):122:7, 2004.

ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS. **Fórum pela Vida**. Projeto Plantas Vivas. Porto Alegre: Ed. Corag. 1998.

ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA/RS. Disponível em <<http://www.al.rs.gov.br/>> 2006. Acesso em 20/10/2006.

BACCHI, E. M. Alcalóides tropânicos. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5^a. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade /UFRGS/ Ed. da UFSC. P. 793-817, 2003.

BRASIL. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICINA NATURAL E PRÁTICAS COMPLEMENTARES (PMNPC). Resumo executivo. Brasília, 2005. Disponível em <www.conasems.org.br/Doc_diversos/cit/ResumoExecutivoMedNatPratCompl140205> Acesso em 25/05/2006.

BRASIL. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Decreto Federal Nº 5.813 de 22 de junho de 2006. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Decreto_Fito.pdf> Acesso em 15/10/2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: Pro - Onco, 1995.

BROSSE, J. La Magie dès Plantes. Hachette, 1979. In: PELT, J. M. **La médecine par lès plantes**. Fayard, 1979.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guideline for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 179-189, 2000.

CARTER, R. B. Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on rat hot plate: effect of behavioral endpoint. **Pain**, 47: 211-220, 1991.

CESTARI, M., E.; SILVEIRA, R., S. **A teoria do cuidado transcultural de Madeleine Leininger**. 28p. Florianópolis, 1997.

CHARNEY, D. S., MIHIC S. J., HARRIS, R. A. Hipnóticos e sedativos. In: GOODMAN and GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ª Eds. BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, K. L. Mc Graw-Hill, Rio de Janeiro, 359-382, 2006.

COBEA (COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL). **Os princípios éticos da experimentação animal**. São Paulo, 1991.

COLLIER, H. O. et al. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in mice. **British Journal of Pharmacology Chemotherapy**, 32, 295-310, 1968.

DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM. Parecer CNE/CES 1133/2001. Disponível em:
< <http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES1133.pdf> > Acesso em 21/10/2006.

DICKENSON, A.; BESSON, J.M. **The Pharmacology of Pain**. Berlim: Springer,1997.

DI STASI, L. C. **Plantas Medicinais**: Arte e Ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. São Paulo: Editora UNESP, 1996.

DRUMMOND, J.P. **Neurofisiologia**. Dor aguda: fisiologia clínica e terapêutica. São Paulo: Ed. Atheneu. P. 1-23, 2000.

DUARTE, I. G.; LORENZETTI, B. B.; FERREIRA, S. H. Acetylcholine induces peripheral analgesia by the release of nitric oxide. In: **Nitric oxide from L-arginine**: a bioregulatory system. S. Moncada e E.A.Higgs, ed. 165-71, 1990.

EDDY, N. B.; LEIMBACH, D. Synthetic analgesics, II. Dithienylbutenyl and dithienylbutenylamines. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 107:385-393, 1953.

ELISABETSKY, E. & SOUZA, G. A. Etnofarmacologia como Ferramenta na Busca de Substâncias Ativas. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5^a. ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed. Universidade /UFRGS/ Ed.da UFSC, 2003.

FERREIRA, S. H.; DUARTE, I. G.; LORENZETTI, B. B. Molecular base of acetylcholine and morphine analgesia. **Agents Actions**, 32:101-6, 1991.

FIGUEIREDO, N. M. A. **Práticas de Enfermagem: Ensinando a Cuidar em Saúde Pública**. Difusão Paulista de Enfermagem. São Paulo, 2003.

FOLHA DE SÃO PAULO. **A guerra dos remédios**. P.2-1, 17.2. 1997.

GARCIA, E. S.; SILVA, A. C. P.; GILBERT, B. **Biodiversidade: perspectivas e oportunidades tecnológicas**. Fitoterápicos. 2002. Disponível em <www.bdt.fat.org.br/publicacoes/padct/bio/cap10/eloi.html> Acesso em agosto de 2005.

GEORGE, J. B. **Teorias de enfermagem: Os fundamentos para a prática profissional**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1993.

GUELARDINE, C., et al. Antinociceptive effect of R-(+)- hyoscyamine on the conjunctival reflex test in rabbits. **Japanese Journal of Pharmacology**, 81, 34-37, 1999.

_____ Investigation into atropine-induced antinociception. **British Journal of Pharmacology**, 101, 49-54, 1990.

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H.: Analgésicos opióides. In: GOODMAN, L. S., GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 11^a ed., 2006.

HARRIS, L. S., DEWEY, W. L., HOWES, J. F., KENNEDY, J. S., PARS, H. Narcotic antagonist analgesics: Interactions with cholinergic systems. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 169, 17-22, 1969.

HELMAN, C. G. **Cultura, Saúde e Doença**. 4. ed. Porto Alegre: Artimed, 2003.

HOLTZCLAW, B. J.; HANNEMAN, S. K. Use of non-human biobehavioral models in critical care nursing research. **Critical Care of Nursing Quarterly**, 24 (4), 30-40, 2002.

INSTITUTE OF MEDICAL STATISTIC (IMS). Mercado farmacêutico Brasileiro; vendas. 1992.

KANNER, R. Anamnese do paciente com dor. In: Kanner, R. **Segredos em Clínica de Dor**. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 31-4. 1998.

KAWABATA, A.; UMEDA, N.; TAKAGI, H. L-arginina exerts a dual role in nociceptive processing in the brain: involvement of the kytorphin-Met-enkephalin pathway and NO-cyclic GMP pathway. **British Journal of Pharmacology**, 109, 73-79, 1993.

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

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LANDMAN- LIMA, M. T. R.; GODINHO, R. O.; LIMA, T. C. M. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O.; MEDEIROS, L. C.; CABRAL, I. E. **As Plantas Medicinais e a Enfermagem**: Cuidados e Cura pela Natureza. Editora EDUFPI, 2002.

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

LEACH, M. J. Public, nurse and medical practitioner attitude and practice of natural medicine. **Complementary Therapeutic Nursing Midwifery**, 10:13-21. 2004.

LE BARS et al. Animal models of nociception. **Pharmacology Review**, 53, 597-602, 2001.

LEININGER, M. M. In: GEORGE, B. J. et al. **Teorias de Enfermagem**. Os fundamentos à Prática Profissional. Quarta Edição. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

LEITE-PANISSI, C. R. A.; BRENTGANI, M. R.; MENESCAL, L. de Oliveira. Cholinergic-opioidergic interaction in the central amygdala induces antinociception in the guinea pig. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 37:1571-1579. 2004.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas Medicinais**. Viçosa: Editora da Universidade Federal de Viçosa, 220p. 2000.

MCCAFFERY, M.; PASERO, C. Appropriate pain control. [letter]. **The American Journal of Nursing** ; 101 (11):13. 2001.

MEDEIROS, L. C. M.; CABRAL, I. E. **As plantas medicinais e a Enfermagem**: a arte de assistir, de curar, de cuidar e de transformar os saberes. Rio de Janeiro: Editora EDUFPI, 2002.

MEDINA, J. H. Natural benzodiazepinics in the brain. Possible biological roles. **Comunicaciones Biologicas**, 8(3): 217-234, 1996.

MELLER, S. T.; GEBHART, G. F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. **Pain**, 52, 127-136, 1993.

MENDES, I. A. C. **Pesquisa em enfermagem**. São Paulo: EDUSP, 1991.

MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Probe editorial, 116p. 1999.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, 569:1-120, 2002.

_____ The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, 57:1-164, 1999.

MINASI, S. **A utilização de plantas medicinais na promoção e recuperação da saúde nas comunidades pertencentes às equipes do Programa de Saúde da Família de Rio Grande-RS**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, RS, 2003.

MORGAN-JONES, R.; CUTLER, L.; KAUL, S. Patient satisfaction with pre-operative analgesia in acute trauma. **The Royal College of Surgeons of Edinburgh**, 45(6): 371-3. 2000.

MORROW, A. L. Regulation of GABAA receptor function and gene expression in the central nervous system. In: Bradley, R.J. & Harris, R.A. (eds.). **International Review of Neurobiology**. San Diego: Academic Press, vol. 38, 1-41, 1995.

NOGUEIRA, M. J. C. **Fitoterapia**: a volta à natureza. *Enfoque*, V. 12(1), p. 8-10, 1984.

PAGE, G. G.; BLAKELY, W. P.; BEN-ELIYAHU, S. Evidence that post-operative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. **Pain**, 90 :191-99, 2001.

PARKER, A. G. et al. Antinociceptive Effects of the Aqueous Extract of *Brugmansia suaveolens* Flowers in mice. **Biological Research for Nursing**. Artigo aceito para publicação no Volume 8, Nº 3, 1-6, January, 2007.

PARKER, A. G. **O uso popular da *Brugmansia suaveolens* (G.DON.), Solanaceae, na promoção e proteção da saúde- Um estudo experimental da atividade analgésica.** Monografia (Graduação em Enfermagem e Obstetrícia)- Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, 2004.

PEDIGO, et al. Determination and characterization of the antinociceptive activity of intraventricularly administered acetylcholine in mice. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 193, 845-852, 1975.

PIO CORREA, M. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas.** Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, V. 6. 1984.

PLOTKIN, M. J. P. Traditional knowledge of medicinal plants: the search for new jungle medicines. In: AKERELE, O.; HEYWOOD, V. & SYNGE, H., eds. - **Conservation of Medicinal Plants**. Sydney: Cambridge University Press, pp. 53-63, 1991.

PRADO, M. L.; GELBCKE, F. L. Produção do conhecimento em enfermagem no Brasil: As temáticas de investigação. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 54:34-42, 2001.

RIBEIRO, R. A.; VALE, M. L.; THOMAZZI, S. M.; Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. **European Journal of Pharmacology**, v.387, p.111-118, 2000.

SAMUELSSON, G. **Drugs of Natural Origin.** Södertälje, 1992.

SCHWARTZ, E. **Família Teuto-gaúcha: o cuidado entre possibilidades e limites.** Dissertação de Mestrado, UFSC, 147p., 1998.

SIERRALTA, F.; MIRANDA, H. F. Analgesic effect of benzodiazepines and flumazenil. **General Pharmacology**, 23:739-742, 1992.

SILVA, O. R. Aspectos pediátricos da intoxicação pelos beladonados. **Revista Hospital das Clínicas**, USP, 1953.

SINNOTT, E. S.; ABREU, S. M.; ARGOUD, J. J. B.; SILVA, F. A.; ALMEIDA, T. B. Alterações comportamentais em ratos administrados com preparações da *datura suaveolens*. **Revista Vitale**: Editora da FURG, RS, 1995.

SOFAER, Beatrice. **Dor: manual prático**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1994.

SOULIMANI, R., et al. Behavior and pharmaco-toxicological study of *Papaver rhoes* L. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 74:265-274, 2001.

TALARECK, S.; FIDECKA, S. Role of Nitric Oxide in benzodiazepines-induced antinociception in mice. **Polish Journal of Pharmacology**, 54:27-34, 2002.

TAVARES, W. Introdução ao estudo dos antimicrobianos. In: TAVARES, W. **Manual de antimicrobianos e quimioterápicos antiinfeciosos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu. P. 3-13. 1996.

UDSC. Department of Commerce. 1999. Disponível em: <<http://STRATEGIS.ic.gc.ca/SSG/DD73073.html>> Acesso em julho de 2005.

VENTURA, D. S. F. **As especificidades do sistema de inovação do setor saúde**: Uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro. 15ª Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental. P.08, Minas Gerais, 2000.

WEINER, N. Atropina, escopolamina e drogas correlatas. In: GILMAN, A. G.; GOODMAN, L. S.; RALL, T. W.; MURAD, F. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 7^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 7, p. 86-95. 1987.

WITEK-JANUSEK, L. Commentary on the importance of animal research to nursing science. **Nursing Outlook**, 52:108-10, 2004.

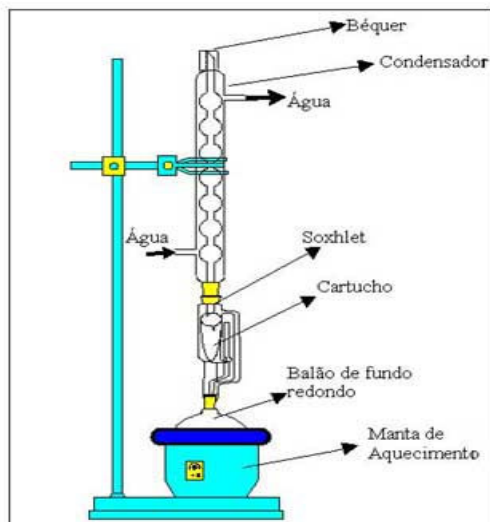
12. APÊNDICE 1



a) *Brugmansia suaveolens*



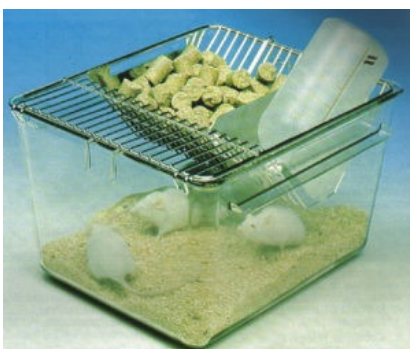
b) *Brugmansia suaveolens*



c) Extrator Soxhlet



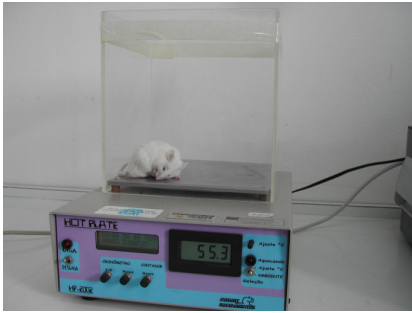
d) Animal de experimentação



e) Gaiola com animais



f) Contorção abdominal após ácido acético i.p.



g) Teste da placa quente



h) Estado de sono

13. APÊNDICE 2

Artigo aceito para publicação na revista *BIOLOGICAL RESEARCH FOR NURSING*, vol. 8, No. 3, January 2007, 1-6.