

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DO CAROÇO DE ABACATE SOBRE A PERITONITE INDUZIDA PELA CARRAGENINA EM RATOS

Luciana Cristina Carvalho RODRIGUES¹

Tufi Neder MEYER²

Joana Beatriz Barros PEREIRA³

Giuliano Roberto da SILVA⁴

¹Graduação Licenciatura Plena em Educação Física pela FAGAMMON – Lavras – MG
Especialização em Ginástica Especial Corretiva - UNIFMU – SP
Mestrado em Biotecnologia em Saúde – UNINCOR –Três Corações - MG
Docente na Secretaria Regional de Ensino de Minas Gerais – SER – Varginha – MG
e-mail: lccrodrigues@yahoo.com.br

²Docente Orientador do Mestrado em Biotecnologia/Odontologia na Universidade Vale do Rio Verde – UNINCOR - Três Corações – MG
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte - MG
Mestrado e Doutorado em Cirurgia pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte - MG
e-mail: tufi@uai.com.br

³Docente na Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG – MG
Graduação em Farmácia - Bioquímica pela Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – Alfenas – MG
Graduação Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL – Alfenas - MG
Mestrado e Doutorado em Educação pela Universidade Vale do Rio Verde - UNINCOR – Três Corações – MG
e-mail: joanabeatriz@qualin.com.br

⁴Graduação Licenciatura Plena em Educação Física pela FAGAMMON – Lavras – MG
Especialização em Ginástica Especial Corretiva - UNIFMU – SP
Especialização em Diversidade e Gênero na Escola – UFLA – Lavras – MG
Mestrado em Biotecnologia em Saúde – UNINCOR –Três Corações - MG
Doutorando em Promoção de Saúde na Universidade de Franca – UNIFRAN – Franca - SP
Docente na Faculdade Presbiteriana Gammon – FAGAMMON – Lavras – MG
Docente na Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS - Alfenas – MG
Docente na Universidade Vale do Rio Verde – UNINCOR - Três Corações – MG
Docente no Centro Universitário de Minas Gerais – UNISMG - Varginha – MG
Docente na Secretaria Regional de Ensino de Minas Gerais – SER – Varginha – MG
e-mail: giumusc@gmail.com

Recebido em: 22/04/2015 - Aprovado em: 29/08/2015 - Disponibilizado em: 30/10/2015

RESUMO

O abacateiro é tido como uma planta medicinal na farmacopeia brasileira, sendo utilizado no tratamento de diversas doenças pela população. Neste trabalho, o extrato hidroalcoólico do caroço de abacate a 80% foi utilizado para avaliar sua possível atividade anti-inflamatória na peritonite induzida por carragenina em ratos. Foram testados os seguintes tratamentos: solução salina fisiológica (controle negativo), piroxicam (controle positivo) e 3 diferentes dosagens do extrato hidroalcoólico administradas por gavagem: 0,5, 1,0 e 2,0 ml/kg pv. Os extratos e o piroxicam foram administrados aos animais 30 minutos antes da aplicação da carragenina, sendo que a coleta de sangue e do lavado peritonial se fez após 4 horas. Foram quantificados nestes fluidos os leucócitos totais (células/mm³), proteínas totais (g/dL) e proteína C reativa (mg/dL). Os resultados indicaram uma ação anti-inflamatória pela redução das concentrações de proteínas totais e leucócitos totais, embora nenhuma alteração significativa tenha sido observada nos valores de proteína C reativa. Estudos posteriores devem ser realizados com o intuito de verificar o exato efeito dos extratos estudados, utilizando-se de outras substâncias anti-inflamatórias como controle positivo.

Palavras-chave: Anti-inflamatório. Extrato Hidroalcoólico. Caroço do Abacate. Peritonite. Carragenina.

ABSTRACT

The avocado is considered a medicinal plant in the Brazilian Pharmacopoeia and is used in the treatment of various diseases by the population. In this work, the alcoholic extract of 80% avocado pit was used to evaluate a possible anti-inflammatory activity on peritonitis induced by carrageenan in rats. The following treatments were tested: physiological saline (negative control), piroxicam (positive control) and 3 different doses of hydroalcoholic extract administered by gavage: 0.5, 1.0 and 2.0 ml / kg body weight. The extracts and piroxicam were administered to the animals 30 minutes before the application of carrageenan, and the collection of blood and peritoneal fluid was performed after 4 hours. The total leukocytes (cells / mm³), total proteins (g / dl) and C-reactive protein (mg / dL) were quantified. The results indicated an anti-inflammatory action expressed by the reduction of total proteins and total leukocytes, while no significant change was observed in C-reactive protein values. Further studies should be conducted in order to verify the exact effect of the extracts studied, using other anti-inflammatory substances as positive controls.

Keywords: Anti-inflammatory. Hydroalcoholic extract. Avocado pit. Peritonitis. Carrageenan.

INTRODUÇÃO

O homem primitivo, ao procurar na natureza produtos para o seu sustento, foi descobrindo plantas com efeitos medicinais ou tóxicos, dando início a uma sistematização empírica de acordo com a sua utilização. Nas mais antigas civilizações já havia indícios de uso de plantas medicinais e tóxicas (POSER & MENTZ, 2003).

As plantas são importantes fontes de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para a síntese de um grande número de fármacos (WALL & WANI, 1996, apud NODARI & GUERRA, 2003). Estes compostos de origem natural são fontes particularmente promissoras de novas moléculas potencialmente úteis para o tratamento de doenças humanas (SANTOS, 1999).

As plantas medicinais contêm várias substâncias que podem apresentar um efeito sinérgico, tanto farmacodinâmico quanto farmacocinético e, por isso, normalmente, há várias hipóteses de mecanismos de ação que

justificam a ação terapêutica de seus extratos (WILLIAMSON, 2000; SPINELLA, 2002).

No Brasil, os princípios ativos de plantas carecem de muito trabalho para seu adequado estudo. Ainda há falta de muitas pesquisas específicas em relação a inúmeros temas.

É importante ressaltar que apenas 8% das espécies vegetais da flora brasileira foram estudadas em busca de compostos bioativos, e somente 1.100 espécies foram estudadas em relação a suas propriedades medicinais (GARCIA *et al.* 1996, apud NODARI & GUERRA, 2003).

O abacateiro é uma planta medicinal apontada na literatura científica e de uso disseminado nas comunidades em forma de chá das folhas, com finalidade diurética. Além desta prática de uso, a população também faz um macerado do caroço em álcool para aplicação nas contusões. O caroço do abacate foi pesquisado por Tango (2004), com foco na extração de óleos, envolvendo diversas variedades. De forma geral, encontrou-se umidade na faixa de 53,6% a 73,9%; lipídeos, proteína bruta, resíduo mineral e fibras na

média de 5,3%; amido entre 7,8% e 29,3%; substâncias não nitrogenadas entre 5,1% e 13,2%; substâncias fenólicas entre 2,3% e 5,7%. As substâncias fenólicas são reconhecidamente medicinais.

Os relatos populares apontam sucesso terapêutico na ação anti-inflamatória do extrato do caroço do abacate e a pesquisa científica é necessária para avaliar este dado etnofarmacológico, sendo justamente este o objetivo deste trabalho: estudar possíveis efeitos anti-inflamatórios do extrato do caroço do abacate, utilizando-se de ratos como um modelo biológico para se testar os possíveis efeitos do referido extrato.

MÉTODO

O extrato utilizado foi obtido por Pereira *et al.* (2006), no Laboratório de Pesquisa I da UninCor. Optou-se por utilizar o extrato obtido de solução hidroalcoólica a 80% considerando que esta concentração é a que mais se aproxima do álcool comercial utilizado pela comunidade na preparação caseira do macerado do caroço de abacate.

Para o experimento foram utilizados 25 ratos Wistar adultos, machos, com cerca de dois meses de idade e peso corporal médio de 260g. Os mesmos foram divididos aleatoriamente em cinco grupos de cinco animais cada, e foram mantidos no Biotério da UninCor, em ciclos claro-escuro naturais, a temperatura ambiente, em gaiolas individuais,

alimentados por ração industrial e água de torneira *ad libitum*.

Todos os animais foram submetidos a um período de jejum de água e de comida por 16 horas antes do início dos experimentos.

Os grupos foram os seguintes:

Grupo 1 - os animais receberam por via oral (gavagem) a dose de 1 ml / kg de solução de cloreto de sódio a 0,9 % . Após 30 minutos, foi realizada a indução da peritonite, injetando-se 0,1 ml de carragenina 1% na cavidade peritoneal.

Grupo 2 - os animais receberam por via oral (gavagem) a dose de 40 mg / kg de uma solução de 40 mg / ml de Piroxicam . Após 30 minutos, foi realizada a indução da peritonite, injetando-se 0,1 ml de carragenina 1% na cavidade peritoneal.

Grupo 3 - os animais receberam por via oral (gavagem) a dose de 0,5 ml / kg do extrato hidroalcoólico de semente de abacate. Após 30 minutos, foi realizada a indução da peritonite, injetando-se 0,1 ml de carragenina 1% na cavidade peritoneal.

Grupo 4 - os animais receberam por via oral (gavagem) a dose de 1,0 ml / kg do extrato hidroalcoólico de semente de abacate. Após 30 minutos, foi realizada a indução da peritonite, injetando-se 0,1 ml de carragenina 1% na cavidade peritoneal.

Grupo 5 - os animais receberam por via oral (gavagem) a dose de 2,0 ml / kg do extrato hidroalcoólico de semente de abacate. Após 30 minutos, foi realizada a indução da peritonite, injetando-se 0,1 ml de carragenina 1% na cavidade peritoneal.

A contagem de leucócitos totais e diferenciais ocorreu após 4 horas, sendo a cavidade peritoneal lavada com 2 ml de solução PBS heparinizada, com imediata retirada do lavado. Do volume retirado foi pipetada uma alíquota de 0,2 ml, adicionada a 0,4 ml de solução de Turk, para contagem do número de leucócitos em câmara de Neubauer, ao microscópio. Os resultados foram expressos como médias do número de leucócitos totais ($\times 10^3 / \text{mm}^3$) de cada grupo, acompanhados da contagem diferencial no centrifugado.

Para determinação da concentração de proteínas totais no lavado foi utilizado o Kit Proteínas Totais Labtest® e amostra de soro do rato, misturando 0,05 ml do teste a 2,5 ml do reagente biureto. Após repouso de 15 minutos foi realizada a leitura em espectrofotômetro, sendo efetuados os controles positivo e negativo.

Na determinação dos valores da Proteína C Reativa (PCR) foi utilizado o Kit Imuno-Látex PCR da Wama Diagnóstica® e amostra de soro livre de hemólise, lipemia e contaminação bacteriana. Pipetaram-se 25µl de soro do rato e adicionaram-se 25µl do reagente de látex. Misturou-se suavemente em

movimentos rotatórios e observou-se durante 2 minutos, sob uma fonte de luz, para detectar a formação de eventual aglutinação, a qual indicou positividade. As reações de positivo e negativo foram realizadas.

Os resultados foram avaliados estatisticamente para verificar se o infuso testado se comportou farmacologicamente de forma significativa ou não (atividade anti-inflamatória).

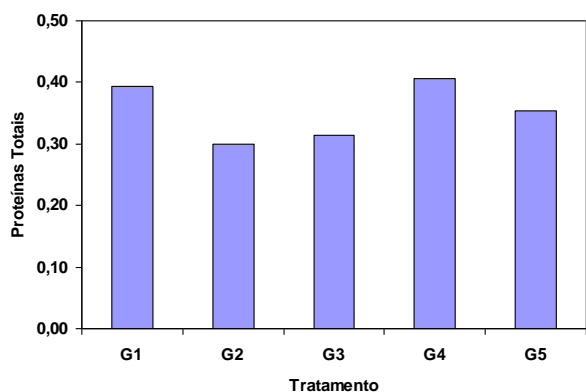
Os resultados foram expressos na média mais ou menos o desvio padrão. Para comparação entre os grupos de controle e os grupos de tratamentos foi utilizado o Teste de ANOVA, quando necessário complementado pelo teste “t” de *Student*. Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nota-se pela análise da Figura 1 que a aplicação da carragenina foi efetiva no aumento da concentração de proteínas totais em ratos (tratamento G1), como resultado da indução do processo inflamatório preconizado para essa substância. Por outro lado, o tratamento G2, que consistiu da utilização da substância Piroxicam na dosagem recomendada pelo fabricante, promoveu uma redução na concentração de proteínas totais, sendo o mesmo fenômeno também observado para os tratamentos G3 e G5, nos quais foram utilizados extrato hidroalcoólico do caroço de abacate, nas dosagens de 0,5 e 2,0 ml/Kg,

respectivamente. Entretanto, para o tratamento G4, que consistiu do emprego de 1,0 ml/kg, os resultados experimentais foram muito parecidos com o grupo G1, tendo sido obtido praticamente os mesmos valores para ambos os tratamentos (G1 e G4).

Figura 1 - Dosagem de proteínas totais no lavado peritoneal de ratos após aplicação local de 0,1ml de carragenina a 1% e exposição aos tratamentos com soro fisiológico 1 ml/kg (G1), Piroxicam 40 mg/kg (G2), extrato de caroço de abacate 0,5ml/kg (G3), extrato de caroço de abacate 1 ml/kg (G4) e extrato de caroço de abacate 2 ml/kg (G5).

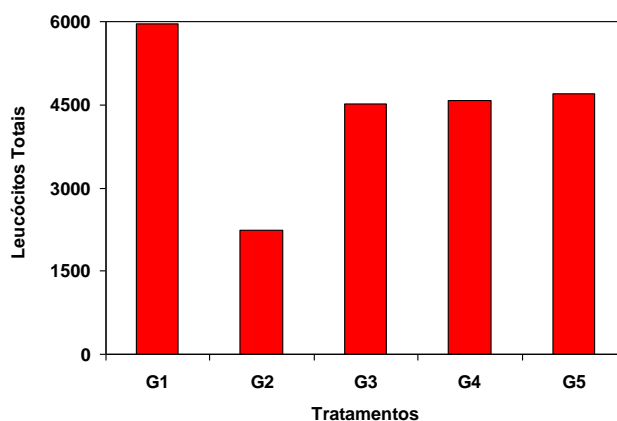


O Piroxicam corresponde quimicamente ao 4-hidróxi-2-metil-N-(piridinil-2)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido (Merck, 2001), é um anti-inflamatório não-esteróide, que atua inibindo a atividade da enzima ciclo-oxigenase, que catalisa a biossíntese das prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tissular ou infecção, sendo que este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. O Piroxicam é utilizado no tratamento de artrite gotosa aguda, artrite

reumatóide, inflamação não-reumática e osteoartrite (KOROLKOVAS, 2002).

A aplicação da carragenina foi efetiva no aumento da concentração de leucócitos totais em ratos (Figura 2, tratamento G1), como resultado da indução do processo inflamatório preconizado para essa substância (MEDEIROS *et al.*, 2007). Observa-se que todos os tratamentos utilizados contra o processo inflamatório foram efetivos na redução da migração leucocitária, sendo que a aplicação de Piroxicam promoveu maior redução no número de leucócitos totais quando comparada com os demais tratamentos (G3, G4 e G5), sendo que entre esses, os valores experimentais foram bastante semelhantes.

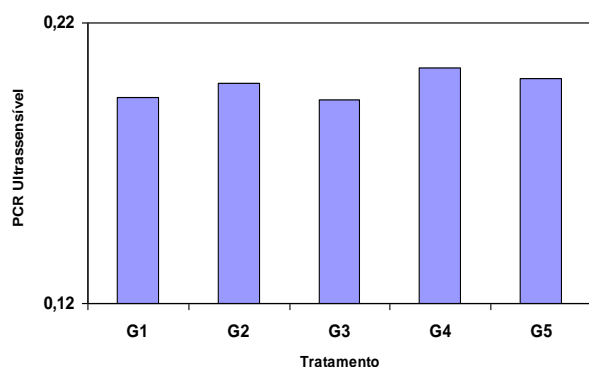
Figura 2 - Contagem de leucócitos totais no lavado peritoneal de ratos após aplicação local de 0,1 ml de carragenina a 1% e exposição aos tratamentos com soro fisiológico 1 ml/kg (G1), Piroxicam 40 mg/kg (G2), extrato de caroço de abacate 0,5 ml/kg (G3), extrato de caroço de abacate 1 ml/kg (G4) e extrato de caroço de abacate 2 mL/kg (G5).



Para a característica analisada das PCR, nota-se que praticamente não houve alterações significativas para todos os tratamentos

avaliados em relação ao controle (G1) (Figura 3).

Figura 3 - Determinação da concentração de proteínas C reativas (PCR) no lavado peritoneal de ratos após aplicação local de 0,1 ml de carragenina a 1% e exposição aos tratamentos com soro fisiológico 1 ml/kg (G1), Piroxican 40 mg/kg (G2), extrato de caroço de abacate 0,5 mL/kg (G3), extrato de caroço de abacate 1 mL/kg (G4) e extrato de caroço de abacate 2 mL/kg (G5).



O extrato hidroalcoólico de caroço de abacate foi avaliado quanto às atividades anti-inflamatórias no modelo de peritonite induzida por carragenina. Henriques (1993) abordou a reação inflamatória induzida por carragenina em camundongos e apontou um edema desenvolvido nas primeiras horas, que pode ser utilizado como referencial para comparar a ação edematogênica ou antiedematogênica em estudos *in vivo*. Outros estudos, como o desenvolvido por Goulart *et al.* (2005), que também usaram a carragenina na indução de processo inflamatório na articulação temporomandibular, confirmaram a utilização deste modelo biológico para estudos *in vivo*. Para a realização do presente estudo foi escolhido o caroço de abacate, pois relatos populares apontam sucesso terapêutico na ação anti-inflamatória quando se utiliza o macerado do caroço em álcool. Assim,

justificam-se as escolhas do modelo biológico e da espécie vegetal utilizada.

Para avaliação da atividade anti-inflamatória no modelo escolhido foi observada uma significativa resposta inflamatória 4 horas após a indução da peritonite em ratos pela carragenina. Nesta fase ocorre um aumento de leucócitos do tipo polimorfonucleares, aumento da atividade de enzimas relacionadas ao processo de inflamação: mieloperoxidase e adenosina deaminase, aumento dos níveis de metabólitos do óxido nítrico (nitrito e nitrato) e ainda aumento da exsudação tanto peritoneal (local) como sistêmica (órgãos) (SALEH, CALIXTO & MEDEIROS, 1996; SALEH, CALIXTO & MEDEIROS, 1999; FRODE & MEDEIROS, 2001; DALMARCO, FRODE & MEDEIROS, 2002; DA SILVA, FARGES & FRODE, 2004; JÚNIOR, 2005), além de induzir uma resposta inflamatória local altamente reprodutiva (GOULART *et al.*, 2005).

Avaliando o efeito do extrato metanólico de *Echinodorus grandiflorus*, popularmente conhecido como chapéu-de-couro, na pleurisia em ratos induzida por carragenina, Dutra *et al.* (2006), verificaram reduções significativas na migração leucocitária, indicando efeito anti-inflamatório dessa espécie. Resultados semelhantes foram obtidos por Villalba *et al.* (2007), em um estudo com diferentes tipos de extratos foliares obtidos de *Zanthoxylum chiloperone*, que promoveu reduções significativas no

volume do exsudato e a migração leucocitária na pleurisia e no edema de pata de ratos provocados pelo uso de carragenina. São resultados similares aos apresentados neste trabalho com o extrato do caroço de abacate, particularmente com relação à redução da migração leucocitária.

Na análise conjunta dos resultados obtidos com os ensaios realizados observou-se que as dosagens utilizadas foram eficazes em inibir a migração de leucócitos para a cavidade peritoneal 4 horas após a indução da peritonite pela carragenina. Esta inibição ocorreu possivelmente às custas da migração de polimorfonucleares (JÚNIOR, 2005). Neste contexto, cabe salientar que a inibição deste parâmetro inflamatório por parte dos extratos hidroalcoólicos avaliados foi duradoura, uma vez que foi observada a inibição da migração celular, até mesmo quando os extratos foram utilizados em diferentes concentrações para controlar a peritonite induzida por carragenina. Verifica-se, por extensão, que a escolha da substância anti-inflamatória utilizada neste trabalho não foi a mais indicada como controle positivo (Piroxicam), mas essa escolha justifica-se pelo fato de que não se conhecia nenhum efeito anti-inflamatório do caroço de abacate e algum resultado inicial se fazia necessário para dar início a esta linha de pesquisa.

Dentre as hipóteses que podem estar relacionadas à inibição da migração dos leucócitos para cavidade peritoneal, citam-se:

a inibição da produção de substâncias quimiotáticas e/ou a inibição da expressão de moléculas de adesão.

Os leucócitos requerem substâncias que facilitem sua migração para o local onde está ocorrendo a lesão com inflamação, para então desencadearem seus efeitos na tentativa de destruir o agente agressor (SHERWOOD & TOLIVERKINSKY, 2004). Essas substâncias são denominadas de substâncias quimiotáticas, e dentre elas encontram-se: o leucotrieno B₄ (LTB₄) (PATCHA, *et al.*, 2004; SALLUSTO & MACKAY, 2004; ZHELEV, ALTERAI & CHODNIEWICZ, 2004), o fator ativador de plaquetas (PAF) (ZHELEV, ALTERAI & CHODNIEWICZ, 2004), a proteína do sistema complemento C5a (SALLUSTO & MACKAY, 2004; ZHELEV, ALTERAI & CHODNIEWICZ, 2004), todas atraentes de neutrófilos. Pelos constituintes presentes no extrato hidroalcoólico do caroço de abacate é possível que algumas dessas substâncias possam atuar em algum ponto específico da rota da lipoxigenase (LOX) e ciclo-oxigenase (COX), reduzindo ou mesmo inibindo a atividade de alguma enzima específica, o que resulta numa redução do processo inflamatório final, o qual pode ser medido por algumas características, como os leucócitos, como observado neste trabalho.

Em relação à duração do efeito anti-inflamatório dos extratos sobre a migração de leucócitos para o foco inflamado, propõe-se

que tal efeito esteja relacionado à absorção e/ou metabolismo do extrato. Alguns compostos demoram mais para serem absorvidos e/ou para serem metabolizados, permanecendo ativos por um período mais prolongado. Tal hipótese pode ser viável, tendo em vista que o extrato hidroalcoólico testado era constituído por mais de um componente (PEREIRA *et al.*, 2006).

A inflamação e a ativação do sistema imune são caracterizadas pela síntese de proteínas específicas que apresentam papel crucial na defesa do organismo frente a estímulos lesivos (FLOC'H, MELCHIOR & SÉVE, 2004). Uma vez desencadeada a resposta inflamatória, há rapidamente a indução da produção de proteínas, denominadas proteínas de fase aguda da inflamação. A proteína-C reativa (PCR) é uma importante proteína de fase aguda, a qual é sintetizada principalmente pelo fígado, a partir de estímulos dentre eles pela ação de diferentes citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- α (KUSHNER, 1993; VOLANAKIS, 2001 apud ABLIJ & MEINDER, 2002; FLOC'H, MELCHIOR & SÉVE, 2004). Desta forma, a PCR é amplamente usada como um sensível bioindicador de inflamação aguda (GIFFIN *et al.*, 2003).

Estudos dessa natureza, que comparam possíveis efeitos de extratos vegetais em diferentes alterações patológicas, são um método bastante interessante para se avaliar relatos presentes na etnofarmacologia, mas

são difíceis de comparar resultados específicos, pois há que se considerar que, quando se trata de modelos biológicos, uma gama muito grande de variáveis pode interferir, como diferenças na composição do extrato, devido a diferenças no cultivo, clima e solo a que a planta está submetida, idade, sexo, tamanho, raça e sistema de criação dos ratos.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, o extrato hidroalcoólico do caroço de abacate foi eficaz na redução da concentração de leucócitos e proteínas totais no sangue e no lavado peritoneal dos animais do experimento, embora não tenha apresentado nenhum efeito sobre as concentrações de proteína C reativa.

REFERÊNCIAS

- ABLIJ, H.; MEINDERS, A. C-reactive protein: history and revival. **Eur J Intern Med.** Oct, 13(7): p. 412, 2002.
- DALMARCO, E. M.; FRODE, T. S.; MEDEIROS, Y. S. Effects of methotrexate upon inflammatory parameters induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. **Mediators Inflamm.** 11(3): p. 299-306, 2002.
- DA SILVA, M. B. S.; FARGES, R. C.; FRODE, T. S. Involvement of steroids in anti-inflammatory effects of PK11195 in a murine model of pleurisy. **Mediators Inflamm.** 13(2): p. 93-103, 2004.
- DUTRA, R. C.; TAVARES, C., Z.; FERRAZ, S. O.; SOUSA, O. V.; PIMENTA,

- D. S. Investigação das atividades analgésica e antiinflamatória do extrato metanólico dos rizomas de *Echinodorus grandiflorus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Dez. 11(4): p. 56-67, 2006.
- FLOCH, N.; MELCHIOR, D.; SÉVE, B. Chronic lung inflammation affects plasma amino acid concentrations in pigs. **Journal of Animal Science**. 82(7): p.1091-1099, 2004.
- FRODE, T. S.; MEDEIROS, Y. S. Myeloperoxidase and adenosine-deaminase levels in the pleural fluid leakage induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. **Mediators Inflammation**. 10(2): p.223-227, 2001.
- GOULART, A.; CRUVINEL, F. O.; FERRARI, A. D. Estudo do processo inflamatório induzido pela injeção de carragenina ou de formalina na articulação temporomandibular de ratos. **Braz Oral Res**. 19(4): p. 99-105, 2005.
- GARCIA, E. S.; SILVA, A. C. P.; GILBERT, B.; CORRÊA, C. B. V.; CAVALHEIRO, M. S. V.; SANTOS, R. R.; TOMASINI, T. **Fitoterápicos**. 1. ed. Campinas: André Tosello, p.17, 1996 apud NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Biodiversidade: Aspectos Biológicos, Geográficos, Legais e Éticos. In: **Farmacognosia da Planta ao medicamento**. 5. ed, 2003.
- HENRIQUES, F. S. Copper-mediated inhibition of protein synthesis in rice shoots. **J. Plant Nutrition**. 16(4): p. 1619-1630, 1993.
- JÚNIOR, A.V. **Avaliação da atividade antiinflamatória dos extratos aquosos de *Passiflora alata* dryander e *Passiflora edulis* Sims, no modelo da pleurisia induzida por carragenina, em camundongos**. [Dissertação] Mestrado em Bioquímica. Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis-SC, 128p. 2005.
- KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara 2002/2003**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.21.1-21.10, 2002.
- KUSHNER, S. R. Characterization of DNA helicase II from a uvr D252 mutant of *Escherichia coli*. **J.Bacteriol**. 175(9): p. 341-350, 1993.
- MEDEIROS, K. C. P. Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: *Eucalyptus globulus* Labill, *Peltodon radicans* Pohl and *Schinus terebinthifolius* Radd in inflammatory models. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 8(2): p. 101-113, 2007.
- PEREIRA, J. B. B.; RESENDE, L. V. **Caracterização de Extratos Hidroetanólicos de Semente de *Persea americana* Mill. (abacateiro)**. [Monografia] Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas, MG, 96p. 2006.
- PATCHA, V.; WIGREN, J.; WINBERG, M. E.; RASMUSSEN, B.; LI, J.; SARND AHL, E. Differential inside-out activation of beta2-integrins by leukotriene B4 and fMLP in human neutrophils. **Exp. Cell Res**. 30(4): p. 308-319, 2004.
- POSER, G. L. V.; MENTZ, L. A. Diversidade Biológica e Sistemas de Classificação In: **Farmacognosia da Planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS e Editora da UFSC Brasil, 2003. p. 75-89.
- SALEH, T. S. F.; CALIXTO, J. B.; MEDEIROS, Y. S. Anti-inflammatory effects of theophylline, cromolyn and salbutamol in a murine model of pleurisy. **Br. J. Pharmacol**. 118(3): p. 811-819, 1996.
- SALEH, T. S. F.; CALIXTO, J. B.; MEDEIROS, Y. S. Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. **Peptides**. 20(6): p. 949-956, 1999.
- SALLUSTO, F.; MACKAY, C.R. Chemoattractants and their receptors in homeostasis and inflammation. **Curr. Opin. Immunol**. Dec. 16(6): p724-31, 2004.

SANTOS, R.I. Biodiversidade: Metabolismo Básico e Origem dos Metabólitos Secundários In: **Farmacognosia da Planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS e Editora da UFSC, Brasil, p. 323-354, 1999.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**. 18(3): p. 385-405, 2004.

SPINELLA, M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines (Herbal synergy review). **Altern Med Rev**. 7(2): p. 130-7, 2002.

TANGO, J. S. et al. Caracterização física e química de frutos de abacate visando a seu potencial para extração de óleos. **Revista Brasileira de Fruticultura**. Abr. 26(1): 73-81, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid>. Acesso em: 08 de abril de 2015.

VILLALBA, M. A.; CARMO, M. I.; MAGDA, N.; LEITE, O. V. S. Atividades farmacológicas dos extratos de *Zanthoxylum chiloperone* (Rutaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 10(4): p. 236-241, 2007.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Mol. Immunol**. 38(9): p. 189-197, 2001.

WALL, M. E.; WANI, M. C. Camptothecin and taxol: from Discovery to clinic. **J. ethnopharmacol**. 51(4): p. 239-254, 1996 apud NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Biodiversidade: Aspectos Biológicos, Geográficos, Legais e Éticos. In: **Farmacognosia da Planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS e Editora da UFSC, Brasil, p.13-28, 2003.

WILLIAMSON, E.M. Synergy – myth or reality? In: **Herbal medicine a concise overview for professionals**. Oxford: Butterworth-Heinemann. p. 48-58, 2000.

ZHELEV, Z. D.; ALTERAI, A. M.; CHODNIEWICZ, D. Controlled Pseudopod Extension of Human Neutrophils Stimulated with Different Chemoattractants. **Biophys J**. 87(6): p. 688-695, 2004.