



## Propriedades farmacológicas do extrato etanólico de *Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch (Asteraceae)

Marcelo S. Silvério,\*<sup>1</sup> Orlando V. Sousa,<sup>1</sup> Glauciemar Del-Vechio-Vieira,<sup>1</sup> Mariza A. Miranda,<sup>1</sup> Filipe C. Matheus,<sup>1</sup> Maria A. C. Kaplan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento Farmacêutico, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário, Martelos, 36036-330 Juiz de Fora-MG, Brasil,

<sup>2</sup>Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, 21941-590 Rio de Janeiro-RJ, Brasil

**RESUMO:** O presente trabalho investigou as propriedades antinociceptiva, antiinflamatória e antiulcerogênica do extrato etanólico dos galhos de *E. erythropappus*. Foram realizados os testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético; tempo da lambida da pata induzida por formalina; placa quente; edema de pata induzido por carragenina; lesões ulcerativas induzidas por indometacina e etanol. As doses de 50, 100 e 200 mg/kg inibiram as contorções em 43,07%, 69,34% e 70,07%, respectivamente. O tempo da lambida da pata foi reduzido em ambas as fases nas doses testadas, enquanto o tempo de latência da placa quente teve efeito significativo na dose de 200 mg/kg. O edema de pata foi reduzido em 23,81% (100 mg/kg) e 47,62% (200 mg/kg). O índice ulcerativo das lesões induzidas por indometacina foi reduzido na dose de 100 mg/kg e 200 mg/kg, enquanto a dose de 200 mg/kg teve efeito significativo sobre o volume e o pH do suco gástrico. O índice ulcerativo e o volume do suco gástrico, induzidos por etanol, foram reduzidos na dose de 200 mg/kg, enquanto o pH do suco gástrico aumentou nas doses de 100 e 200 mg/kg. Os resultados indicam que o extrato etanólico de *E. erythropappus* avaliado pode constituir alvo potencial para uso em terapias da dor, da inflamação e de úlcera.

**Unitermos:** *Eremanthus erythropappus*, atividade antinociceptiva, atividade antiinflamatória, atividade antiulcerogênica.

**ABSTRACT:** "Pharmacological properties of the ethanol extract from *Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch (Asteraceae)". The present work investigated the antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Eremanthus erythropappus* ethanol extract. The tests were carried out by acetic acid writhing, paw licking induced by formalin, hot plate, indomethacin- and ethanol-induced ulcer. The doses of 50, 100 and 200 mg/kg inhibited the contortions in 43.07, 69.34 and 70.07%, respectively. Both phases of paw lick were reduced at the tested doses, while reaction time at hot plate had significant effect at 200 mg/kg. The paw edema was decreased in 23.81% (100 mg/kg) and 47.62% (200 mg/kg). The index of ulceration induced by indomethacin was reduced at the doses of 100 and 200 mg/kg, while 200 mg/kg decreased the gastric volume and pH. The index of ulceration and gastric volume induced by ethanol was reduced at 200 mg/kg, while the pH increased at 100 and 200 mg/kg. The results indicate that the ethanol extract from *E. erythropappus* may constitute a potential target for the use in therapies of the pain, inflammation and ulcer.

**Keywords:** *Eremanthus erythropappus*, antinociceptive activity, anti-inflammatory activity, antiulcerogenic activity.

### INTRODUÇÃO

*Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch, sinonimizada de *Vanillosmopsis erythropappa* Schultz-Bip, pertence à família Asteraceae, é popularmente conhecida como "candeia-da-serra". No Brasil é encontrada nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Em Minas Gerais, a espécie predomina no alto das Serras da Mantiqueira e do Espinhaço (Pedralli et al., 1997). Essa espécie é usada na medicina popular como cicatrizante, no combate a infecções e no tratamento de úlceras estomacais (Silvério, 2004). O óleo essencial

apresenta propriedades antibacterianas, antimicóticas, antiflogísticas, dermatológicas e espasmódicas (Silvério, 2004; Sousa et al., 2003).

Estudos químicos realizados em *E. erythropappus* identificaram  $\alpha$ -bisabolol, costunolídeo, eremantina, ciclocostunolídeo, vanilosmina, 15-desoxigoyazensolídeo e substâncias derivadas do ciclocostunolídeo e da eremantina (Corbrella et al., 1974; Vichnewski et al., 1976; Lima et al., 1985). Outros sesquiterpenóides e lactonas sesquiterpenoídicas estão presentes no óleo essencial da madeira (Vichnewski et al., 1989; Braun et al., 2003).

Devido as suas aplicações terapêuticas na medicina popular, o presente trabalho teve como objetivo investigar as propriedades antinociceptiva, antiinflamatória e antiulcerogênica do extrato etanólico dos galhos de *E. erythropappus* através dos modelos de nocicepção, inflamação e úlcera induzidos em animais de laboratório.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta do material vegetal

*Eremanthus erythropappus* foi coletada em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, em julho de 2005. Uma exsicata (CESJ nº 25.363), identificada pela Dra. Fátima Regina Gonçalves Salimena do Departamento de Botânica da Universidade Federal de Juiz de Fora, foi depositada no Herbário Leopoldo Krieger desta universidade, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

### Preparo dos extratos

Os galhos foram submetidos à secagem a 50 °C, sob ventilação, até perda de 90 a 95% de sua umidade. O material botânico (400 g) foi triturado em moedor elétrico BMC-0022 e pulverizado em tamis de malha 80. O extrato etanólico foi obtido por maceração estática durante um período de duas semanas com seis trocas de solvente. Após remoção do etanol por rotaevaporação, o extrato bruto foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO) 1% (v/v) em salina para avaliação das atividades farmacológicas.

### Animais

Foram utilizados camundongos Swiss (25-30 g) machos e ratos Wistar (200-240 g) machos provenientes do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas com ração e água *ad libitum* em temperatura ambiente. Nas experiências das atividades antinociceptiva e antiinflamatória, os animais foram privados de ração 12 horas antes da realização dos procedimentos, enquanto na avaliação da atividade antiulcerogênica o tempo de jejum foi de 24 horas. Os protocolos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal (CEEA) desta instituição.

### Avaliação da toxidez aguda

Grupos de 10 camundongos receberam doses de 0,5, 1, 1,5, 2 e 3 g/kg do extrato etanólico de *E. erythropappus* por via oral, enquanto no grupo controle foi administrado salina. Os grupos foram observados por 48 horas, registrando-se a mortalidade dos animais (Dietrich, 1983). A  $DL_{50}$  foi determinada através do método dos probitos usando a porcentagem

da mortalidade e o logaritmo das doses (Litchfield & Wilcoxon, 1949).

### Avaliação da atividade antinociceptiva

#### Teste de contorções abdominais

O extrato etanólico (50, 100 e 200 mg/kg) foi administrado em camundongos, por via oral (v.o.), uma hora antes da aplicação do ácido acético 0,6% (n = 8) (Koster et al., 1959). Uma hora após tratamento, 10 mL/kg de ácido acético 0,6% foram administrados intraperitonealmente e o nº de contorções abdominais contado entre 10 e 30 minutos após esse procedimento. O grupo controle recebeu 10 mL/kg de salina (v.o.) acrescida de DMSO 1% (v/v). Indometacina (10 mg/kg, v.o.) foi o controle positivo do teste.

#### Teste da formalina

Injeção de 20 µL de formalina 2,5% (em salina estéril) foi aplicada no espaço subplantar da pata direita de camundongos (n = 8) e a duração da lambida foi determinada de 0 a 5 minutos (primeira fase) e 15 a 30 minutos (segunda fase) após aplicação da formalina (Hunskar & Hole, 1987). O extrato de *E. erythropappus* foi administrado nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg (v.o.) uma hora antes da injeção da formalina. Os animais controle receberam 10 mL/kg de salina (v.o.) acrescida de DMSO 1% (v/v). Morfina (1 mg/kg, subcutânea) foi usada como controle positivo do teste.

#### Teste da placa quente

Três grupos de oito camundongos foram tratados com o extrato etanólico (50, 100 ou 200 mg/kg, v.o.; 0,1 mL/10 g) e o grupo controle recebeu salina (10 mL/kg). Os animais foram colocados em placa quente aquecida a  $55 \pm 1$  °C (Franzotti et al., 2000). As medidas foram realizadas nos tempos 0, 30, 60 e 90 minutos após administração do extrato, com tempo máximo de permanência (cut-off) de 40 segundos. Em um grupo de animais, o efeito do pré-tratamento com naloxona (1 mg/kg, s.c.) sobre a analgesia produzido pelo extrato (200 mg/kg, v.o.) foi determinado. Morfina (5 mg/kg, s.c.), na ausência e na presença de naloxona, foi usada como controle positivo do teste.

### Avaliação da atividade antiinflamatória

#### Teste do edema de pata induzido por carragenina

O edema de pata foi induzido pela injeção de 0,1 mL de carragenina (2% p/v) em salina estéril e administrada na região subplantar da pata direita de rato Wistar machos (n = 6). Uma hora antes da injeção de carragenina, os extratos *E. erythropappus* foram

administrados (v.o.) nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg (Winter et al., 1962). O grupo controle recebeu 10 mL/kg de salina (v.o.) com DMSO 1% (v/v). Na pata esquerda, usada como controle, foi injetada 0,1 mL de salina estéril. Após quatro horas de injeção de carragenina, a medida do edema foi feita pela diferença entre o volume deslocado da pata direita e o da pata esquerda usando pletismômetro. Indometacina (10 mg/kg, v.o.) foi usada como controle positivo do teste.

### Avaliação da atividade antiulcerogênica

#### *Lesão gástrica induzida por indometacina*

Ratos Wistar foram previamente tratados com extrato etanólico (50, 100 e 200 mg/kg), ranitidina (50 mg/kg) e salina (10 mL/kg) por via oral. Indometacina (30 mg/kg) foi administrada subcutaneamente após 30 minutos de tratamento (Djahanguri, 1969). Após 4 horas da administração do agente ulcerogênico, os animais foram sacrificados, seus estômagos removidos e abertos ao longo da pequena curvatura. O índice de lesão ulcerativa de cada animal foi calculado de acordo com a metodologia descrita por Gamberini et al. (1991): perda da morfologia normal (1 ponto), descoloração da mucosa (1 ponto), edema na mucosa (1 ponto), hemorragias (1 ponto), até 9 petéquias (2 pontos), mais de 10 petéquias (3 pontos), úlceras até 1 mm (nº de úlceras x 2 pontos), úlceras maior que 1 mm (nº de úlceras x 3 pontos) e úlceras perfuradas (nº de úlceras x 4 pontos).

#### *Lesão gástrica induzida por etanol absoluto*

Os animais foram tratados com extrato etanólico (50, 100 e 200 mg/kg), ranitidina (50 mg/kg) e salina (10 mL/kg) por via oral. Após 30 minutos de tratamento, cada animal recebeu oralmente 10 mL/kg de etanol absoluto de acordo com a metodologia de Robert et al. (1979). Após 1 hora da administração do etanol, os animais foram sacrificados, seus estômagos removidos e abertos ao longo da pequena curvatura. O índice de lesão ulcerativa de cada animal foi determinado de acordo com a metodologia descrita por Gamberini et al. (1991).

#### *Volume gástrico e pH*

Após remoção do estômago, o suco gástrico foi coletado através de uma pequena incisão próximo ao piloro seguido da medição do volume. A determinação do pH do suco gástrico foi realizada usando uma pHmetro digital de bolso.

#### **Análise estatística**

Os resultados foram demonstrados através da média±desvio padrão. Análise de variância (ANOVA)

seguida do teste de Student Newman-Keuls foi utilizada para medir o grau de significância ( $p < 0,05$ ) das médias dos resultados experimentais em relação ao grupo controle.

### **RESULTADOS**

O extrato etanólico não foi tóxico aos animais tratados apresentando uma  $DL_{50}$  acima de 3 g/kg. No entanto, os resultados demonstraram que as doses de 50, 100 e 200 mg/kg do extrato etanólico de *E. erythropappus* reduziram as contorções abdominais em 43,07, 69,34 e 70,07%, respectivamente (Tabela 1). A indometacina inibiu em 79,01% as contorções, mostrando sua eficácia como analgésico e antiinflamatório.

A injeção intraplantar de formalina promoveu uma resposta característica bifásica (Tabela 1). A duração do tempo de latência na primeira fase (0-5 min) foi de  $85,10 \pm 9,15$  segundos e na segunda fase (15-30 min) foi de  $86,20 \pm 7,77$  segundos para o grupo controle. Após 60 minutos de tratamento, as doses de 50, 100 e 200 mg/kg inibiram a primeira fase em 11,52, 18,10 e 52,64% e a segunda fase em 8,35, 13,46 e 51,74%, respectivamente. Como esperado, a morfina (5 mg/kg) foi ativa em ambas as fases.

O extrato etanólico de *E. erythropappus* aumentou o tempo de latência de camundongos expostos à placa quente (Tabela 2). No tempo 0, não houve efeito significativo quando comparado ao grupo controle. Após 30, 60 e 90 minutos de tratamento, a dose de 200 mg/kg aumentou o tempo de latência em 54,58, 80,77 e 77,92%, respectivamente. A morfina mostrou-se um potente analgésico, aumentando o tempo de latência nos tempos avaliados. A naloxona, um antagonista opióide, reduziu o efeito da morfina, mas não alterou o efeito antinociceptivo do extrato testado.

O efeito antiinflamatório do extrato de *E. erythropappus* avaliado pelo método do edema de pata induzido por carragenina é mostrado na Tabela 3. A inibição do edema foi observada nas doses de 100 mg/kg (23,81%) e 200 mg/kg (47,62%) em relação ao controle. A indometacina reduziu o edema de pata em 55,24%.

Os resultados do teste de atividade antiulcerogênica mostrou que, após indução das lesões ulcerativas por indometacina, a dose de 100 mg/kg do extrato etanólico reduziu o índice de lesões ulcerativas em 16,11% ( $p < 0,05$ ), enquanto 200 mg/kg produziram 27,71% ( $p < 0,01$ ) de inibição (Tabela 4). A dose de 200 mg/kg reduziu o volume gástrico e aumentou o pH de forma significativa. A dose de 200 mg/kg reduziu as lesões ulcerativas em 32,26% ( $p < 0,001$ ) e volume gástrico em 27,07% após indução de úlceras por etanol (Tabela 5). O pH do suco gástrico aumentou nas doses de 100 ( $2,12 \pm 0,12$ ) e 200 mg/kg ( $2,62 \pm 0,19$ ) quando comparadas ao controle ( $1,87 \pm 0,19$ ).

**Tabela 1.** Efeitos do extrato etanólico de *E. erythropappus* sobre as contorções abdominais induzidas por ácido acético e sobre o tempo de reação da lambida induzido, por formalina (n = 8).

Grupo	Doses (mg/kg)	Número de contorções	Tempo de reação (segundos)	
			1ª Fase	2ª Fase
Controle	Salina	54,80 ± 6,05	85,10 ± 9,15	86,20 ± 7,77
	50	31,20 ± 5,45***	75,30 ± 7,60*	79,00 ± 5,91*
Extrato	100	16,80 ± 3,39***	69,70 ± 5,33**	74,60 ± 6,45**
	200	16,40 ± 3,37***	40,30 ± 6,68***	41,60 ± 6,29***
Indometacina	10	11,50 ± 3,89***	-	-
Morfina	5	-	18,40 ± 4,00***	5,20 ± 1,39***

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001. Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao grupo controle (salina).

**Tabela 2.** Efeitos do extrato etanólico de *E. erythropappus* sobre o tempo de latência de camundongos expostos à placa quente (n = 8).

Grupo	Doses (mg/kg)	Tempo de Latência (s)			
		0'	30'	60'	90'
Controle	Salina	6,50 ± 1,60	6,87 ± 1,13	6,50 ± 1,95	6,25 ± 1,03
	50	6,75 ± 1,67	6,75 ± 1,28	6,50 ± 0,96	6,37 ± 0,92
Extrato	100	6,50 ± 1,60	6,87 ± 1,46	6,62 ± 0,92	6,37 ± 1,06
	200	6,62 ± 1,19	10,62 ± 1,68***	11,75 ± 1,39***	11,12 ± 0,99***
Morfina	1	6,75 ± 1,49	18,50 ± 1,19***	21,36 ± 1,77***	24,37 ± 1,41***
Naloxona+Morfina	1 + 5	6,62 ± 2,19	12,12 ± 1,73***	10,25 ± 1,03***	9,87 ± 1,25***
Naloxona+Extrato	1 + 200	6,25 ± 2,25	13,37 ± 1,50***	12,12 ± 0,99***	11,25 ± 1,67***

\*\*\*p < 0,001. Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao grupo controle (salina).

**Tabela 3.** Efeitos do extrato etanólico de *E. erythropappus* sobre o edema de pata induzido por carragenina (n = 6).

Grupo	Doses (mg/kg)	Volume Deslocado (mL)	Inibição (%)
Controle	Salina	1,05 ± 0,19	-
	50	1,05 ± 0,17	-
Extrato	100	0,80 ± 0,09*	23,81
	200	0,55 ± 0,10***	47,62
Indometacina	10	0,47 ± 0,12***	55,24

\*p < 0,05; \*\*\*p < 0,001. Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao grupo controle (salina).

**Tabela 4.** Efeitos do extrato etanólico de *E. erythropappus* sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina (n = 6).

Grupo	Doses (mg/kg)	Índice ulcerativo	Volume gástrico (mL)	pH
Controle	Salina	44,50 ± 5,58	1,27 ± 0,19	1,95 ± 0,19
	50	43,83 ± 4,17	1,22 ± 0,15	1,98 ± 0,12
Extrato	100	37,33 ± 3,50*	1,12 ± 0,23	2,18 ± 0,23
	200	32,17 ± 3,66**	0,87 ± 0,16**	2,73 ± 0,22***
Ranitidina	30	9,17 ± 3,49***	0,55 ± 0,10***	3,55 ± 0,19***

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001. Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao grupo controle (salina).

**Tabela 5.** Efeitos do extrato etanólico de *E. erythropappus* sobre as lesões gástricas induzidas por etanol (n = 6).

Grupo	Doses (mg/kg)	Índice ulcerativo	Volume gástrico (mL)	pH
Controle	Saline	46,83 ± 4,07	1,33 ± 0,22	1,87 ± 0,19
	50	46,50 ± 4,89	1,32 ± 0,19	1,93 ± 0,14
Extrato	100	44,67 ± 4,13	1,25 ± 0,15	2,12 ± 0,12*
	200	31,50 ± 4,32***	0,97 ± 0,16**	2,62 ± 0,19***
Ranitidina	50	12,00 ± 3,85***	0,63 ± 0,16***	3,43 ± 0,19***

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001. Significativos após análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Student Newman-Keuls quando comparados ao grupo controle (salina).

## DISCUSSÃO

Baseado nos resultados observados neste estudo, o extrato etanólico de *E. erythropappus* possui propriedades antinociceptiva sobre o Sistema Nervoso Periférico e Central. Os resultados dos testes demonstram que o extrato reduziu as contorções abdominais, sugerindo a inibição da síntese de prostaglandinas pela via da ciclooxigenase (Duarte et al., 1992). Além disso, foi observado um efeito central e periférico através de uma resposta bifásica do tempo da lambida da pata induzida por formalina (Hunnskaar & Hole, 1987). A ação central foi confirmada no teste da placa quente (200 mg/kg), mostrando que o efeito máximo é alcançado após 60 minutos da resposta. Estes resultados indicaram que a ação antinociceptiva do extrato não é exclusivamente dependente do sistema opióide, pois o tratamento com naloxona, antagonista opióide, não reverteu o efeito produzido. O teste do tempo da lambida da pata também sugeriu uma possível atividade antiinflamatória.

A atividade antiinflamatória do extrato etanólico de *E. erythropappus* sugerida no teste da formalina foi confirmada pelo modelo do edema da pata induzido por carragenina através da redução do volume deslocado (Tabela 4). Como agente inflamatório, a carragenina induz inflamação pela liberação de prostaglandinas, ocasionando a formação de um edema. Antiinflamatórios não-esteróides, como a indometacina, inibem a ciclooxigenase, reduzindo a biossíntese de prostaglandina (Farsam et al., 2000). Provavelmente, o extrato testado possui ação semelhante a este antiinflamatório.

Os resultados indicam que o extrato etanólico de *E. erythropappus* previne lesões gástricas, reduz o suco gástrico e aumenta o pH gástrico após indução de úlceras por indometacina e por etanol. A ulceração gástrica induzida por indometacina é decorrente da inibição da síntese de prostaglandinas (Wallace, 2001). As lesões gástricas induzidas por etanol envolvem a depressão dos mecanismos de defesa gástrica, assim como a redução da produção do muco, do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, da secreção de bicarbonato, da glutatona endógena e das prostaglandinas (Kinoshita et al., 1995). Além disso, a ação do etanol aumenta a liberação de histamina, influxo de cálcio, geração de radicais livres e produção de leucotrienos (Glavin & Szabo, 1992). É possível que constituintes do extrato testado estejam inibindo uma ou mais vias que promovem as lesões ulcerativas.

Em acordo com os resultados obtidos concluímos que o extrato etanólico de *E. erythropappus* demonstrou ter efeitos antinociceptivo, antiinflamatório e antiulcerogênico nos métodos empregados, sugerindo suas potencialidades para fins terapêuticos. Os resultados podem estar relacionados ao seu uso na medicina popular, entretanto, novos estudos necessitam ser realizados para garantir o uso seguro pela população.

## AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao CNPq e a UFJF pelas bolsas de iniciação científica.

## REFERÊNCIAS

- Braun NA, Meier M, Kohlenberg B, Hammaerschmidt F-J 2003. Two new bisabolene diols from the stem wood essential oil of *Vanillosmopsis erythropappa* Schultz-Bip. (Asteraceae). *J Essent Oil Res* 15: 139-142.
- Corbrella A, Gariboldi P, Jomimi G 1974. Structure and absolute stereochemistry of vanillosmin, a guaianolide from *Vanillosmopsis erythropappa*. *Phytochemistry* 13: 459-465.
- Dietrich L 1983. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol* 54: 275-287.
- Djahanguiri B 1969. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 4: 265-267.
- Duarte IDG, Ferreira-Alves DL, Nakamura-Craig M 1992. Possible participation of endogenous opioid peptides on the mechanism involved in analgesia by vouacapan. *Life Sci* 50: 891-897.
- Farsam H, Amanlou M, Dehpour AR, Jahaniani F 2000. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Biebersteinia multifida* DC. root extract. *J Ethnopharmacol* 71: 443-447.
- Franzotti EM, Santos CVF, Rodrigues HMSL, Mourão RHV, Andrade MR, Antonioli AR 2000. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva-branca). *J Ethnopharmacol* 72: 273-278.
- Gamberini MT, Skorupa LA, Souccar C, Lapa AJ 1991. Inhibition of gastric secretion by a water extract from *Baccharis triptera*, Mart. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 86: 137-139.
- Glavin GB, Szabo S 1992. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *FASEB J* 6: 825-831.
- Hunnskaar S, Hole K 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 30: 103-114.
- Kinoshita M, Tsunehisa N, Tamaki H 1995. Effect of a combination of ecabet sodium and cimetidine on experimentally induced gastric-lesions and gastric-mucosal resistance to ulcerogenic agents in rats. *Biol Pharm Bull* 18: 223-226.
- Koster R, Anderson M, Beer EJ 1959. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc* 18: 412.
- Lima PDDB, Garcia M, Rabi JA 1985. Selective extraction of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactones, reinvestigation of *Vanillosmopsis erythropappa*. *J Nat Prod* 48: 986-988.
- Litchfield JT, Wilcoxon F 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 99-113.
- Pedralli G, Teixeira MCB, Nunes YR 1997. Estudos sinecológicos sobre a candeia (*Vanillosmopsis erythropappa* Schult. Bip) na estação ecológica de Tripiuí, Ouro Preto, MG. *Rev Árvore* 21: 301-306.

- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hauchar AJ 1979. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterol* 77: 433-443.
- Silvério MS 2004. *Estudo químico e farmacológico de Vanillosmopsis erythropappa* Schultz Bip. (Asteraceae). Rio de Janeiro, 94 p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica Experimental, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Sousa OV, Oliveira MS, Rabello SV, Cunha RO, Costa BLS, Leite MN 2003. Estudo farmacognóstico de galhos de *Vanillosmopsis erythropappa* Schult. Bip. - Asteraceae. *Rev Bras Farmacogn* 13: 50-53.
- Vichnewski W, Takahashi AM, Nasi AMT, Gonçalves DCRG, Dias DA, Lopes JNC, Goedken VL, Gutierrez AB, Herz W 1989. Sesquiterpene lactones and other constituents from *Eremanthus seidelii*, *E. goyazensis* and *Vanillosmopsis erythropappa*. *Phytochemistry* 28: 1441-1451.
- Vichnewski W, Lopes JNC, Santos-Filho D, Herz W 1976. 15-Deoxygoyazensolide, a new heliangolide from *Vanillosmopsis erythropappa*. *Phytochemistry* 15: 1775-1776.
- Wallace JL 2001. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 110: 19-22.
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 111: 544-547.