

## Estudio de la actividad analgésica en ratones Swiss sometidos a diferentes dosis de extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba*

### *Atividade analgésica em camundongos Swiss tratados com extrato hidroalcoólico bruto ao 30% de raiz de Eclipta alba*

Wagner Wagner de Jesus Pinto <sup>1\*</sup>, Rafael Rodriguez Treto <sup>2</sup>, Lukas Vieira <sup>3</sup>, Ilmar Bernardo Graebner <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mestre e Doutor em Biologia Funcional e Molecular. UNICAMP. Professor Adjunto. UFAC. <sup>2</sup> Licenciado em Ciências Biológicas. Universidade de Havana. Mestre em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia. UFAC. Professor. UFAC. <sup>3</sup> Graduação em Medicina. UFAC. <sup>4</sup> Graduação em Química. UFSM. Mestre e Doutor em Química. UFSM. Professor Titular. UFAC

#### Abstract

**Introduction:** the *Eclipta alba* is known as "agrião do brejo" in Brazil. Ethnomedical studies consider it as anti-inflammatory and analgesic plant. **Objective:** To determine the excitation's threshold of nociceptive system in mice treated with different doses of hydroalcoholic stratum, 30% of *Eclipta alba* dead roots. **Methodology:** were used 42 Swiss mice between 8-10 weeks old, constant ambient temperature of 25°C and water / food "ad libitum". The analgesic activity was determined by the "hot plate" test and the analgesic indicator was the time's reaction of each animal. **Result and Discussion:** analgesic action of hydroalcoholic stratum, 30% of *Eclipta alba* dead root, was confirmed at 60, 90 and 120 minutes. This activity was similar as paracetamol analgesic action (12.5 mg.kg<sup>-1</sup>). The analgesic effect of paracetamol was increasing for 150 minutes. The prostaglandins inhibition synthesis may be a cause of the analgesic action. Antioxidant effect of phenol and polyphenols compounds presents in the hydroalcoholic stratum, 30% of *Eclipta alba* dead root and the inhibition of phospholipase A2 by flavonoid compounds presents in the stratum too, may explain the results of this paper, through the low level of prostaglandins. **Conclusion:** the hydroalcoholic stratum, 30% of *Eclipta alba* dead root (500 and 250 mg.kg<sup>-1</sup>) and paracetamol (12.5 mg.kg<sup>-1</sup>) showed a similar analgesic activity between 60 and 120 minutes.

**Palabras-clave:** Analgesic. Paracetamol. Mice. Inflammation.

#### Resumo

**Introdução:** a *Eclipta alba*, conhecida como "agrião do brejo" é uma planta nativa do Brasil, China e Austrália, os estudos etnomédicos reportam entre outras ações a anti-inflamatória e analgésica, e é esta última, a atividade abordada neste trabalho. **Objetivo:** verificar a ação analgésica do extrato líquido hidroalcoólico de raiz de *Eclipta alba* a 30% em camundongos Swiss. **Metodologia:** utilizou-se 42 camundongos Swiss, machos, entre 8 e 10 semanas de vida, submetidos a temperatura constante e água e comida *ad libitum*. A analgesia foi determinada através do modelo do "prato quente" e o indicador da variável foi o tempo de reação ao calor. **Resultados e Discussão:** foi comprovado que aos 60, 90 e 120 minutos de prova, a atividade analgésica do extrato líquido foi similar à atividade analgésica do paracetamol, dose de 12.5 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corporal, o efeito deste último foi crescente ao longo dos 150 minutos de experimento, evidenciando sua potência analgésica. Tais efeitos são provavelmente decorrentes da inibição da síntese de prostaglandinas (principalmente da série "E") causando, portanto, aumento do limiar de excitação das terminações nervosas livres e consequentemente, analgesia. Provavelmente, componentes do extrato hidroalcoólico de raiz de *Eclipta alba* a 30% causaram inibição das ações da fosfolipase A2 refletindo em menor liberação e transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. **Conclusão:** doses de 250 e 500 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corporal de extrato líquido, mostraram efeito analgésico comparável ao paracetamol na dose de 12.5 mg.kg<sup>-1</sup> de massa corporal, tendo em conta o modelo animal e tempos de provas utilizados neste trabalho.

**Palavras-chave:** Analgesia. Paracetamol. Camundongos. Inflamação.

#### INTRODUCCIÓN

El sistema nociceptivo es sin dudas uno de los más importantes sistemas adaptativos de los mamíferos toda vez que su función es alertar sobre el daño tisular, el dolor como categoría psico-fisiológica constituye también una de las experiencias más desagradables, aliviada fisiológicamente por el "sistema analgésico endógeno"<sup>1</sup> el cual modula la intensidad y calidad del dolor. Desde el

punto de vista funcional, en la nocicepción se distinguen tres etapas básicas: a) tisular b) neural y c) conductual<sup>1</sup>. La *Eclipta alba*, conocida popularmente en Brasil como "agrião do brejo o erva botão", pertenece a la familia *Asteraceae* y es una planta nativa de países de clima tropical y sub-tropical como Brasil, China y Australia. Es conocida popularmente a través de la Etnomedicina por presentar varias acciones farmacológicas importantes tales como analgésica, hepatoprotectora, antiinflamatoria y antiviral, además de acciones inmuno moduladora y nootrópica. Estudios muestran que, esta planta ha sido utilizada desde tiempos remotos en sistemas tradicionales

**Correspondente/Corresponding:** \*Wagner de Jesus Pinto – End: Universidade Federal do Acre-Centro de Ciências da Saúde e Desporto (CCSD) – Campus Universit.-BR 364, Km 04-Distrito industrial – Rio Branco-AC CEP: 69.920-900 – Tel: (68) 9933-9931 PABX: (68) 3901-2500 – E-mail: wagner.wjp@gmail.com

de medicamentos alternativos, específicamente en el tratamiento de la epilepsia<sup>2</sup>.

Dentro de los medicamentos con acción analgésica comprobada encontramos entre otros al paracetamol (acetaminofen), el mismo no posee un mecanismo de acción debidamente claro, se cree, entre otros mecanismos, que participa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, bloqueando así la generación de potenciales de acción. El paracetamol debido a su acción reductora, parece intervenir en el metabolismo de un sustrato de la enzima ciclooxigenasa, disminuyendo su acción. La inhibición de la síntesis de PG anteriormente referida y/o la inhibición de la acción de otras sustancias mediadoras de la respuesta nociceptiva, también podría ser por lo menos en parte, el mecanismo de acción de este medicamento<sup>3</sup>.

Por tanto la búsqueda de sustancias que de alguna forma disminuyan la algia o aumenten la eficiencia del “sistema analgésico endógeno”, ha sido un objetivo del hombre a lo largo de siglos, para de ésta forma contribuir al alivio del dolor humano y animal eficientemente, por lo que en éste trabajo abordaremos parte del segundo componente funcional del dolor (fase o etapa neural), el cual será determinado cuantitativamente a través del indicador “tiempo de reacción” del animal de experimentación, parámetro éste, que refleja indirectamente el umbral de excitación del sistema nociceptivo.

#### OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la acción farmacológica del extracto fluido hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba* a través de un modelo de analgesia en ratones Swiss.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los tiempos de reacción al calor en los animales de experimentación, sometidos a tratamiento con diferentes dosis de extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba*.
- Comparar entre sí, los tiempos de reacción al calor obtenidos en cada uno de los grupos experimentales sometidos a tratamiento.

#### METODOLOGY

Analgesiómetro (del tipo “hot plate”) marca Insight. Estufa con renovación y circulación de aire, marca Marconi R, modelo MA 035. Molino de martillo, marca Tecnal, modelo TE 320,60 ciclos. Baño de maria, modelo TBI 45/100 y pH metro digital modelo IA 601. Etanol P.A. buffer fosfato pH 7.4. Papel de filtro INLAB. Ratones machos Swiss adultos jóvenes, cristalería, ginguillas y agujas para administración oral, cronómetro digital, extracto hidroalcohólico al 30% obtenido de la raíz de *Eclipta alba*, así como comprimidos de 500 mg de paracetamol (Tylaflex) /MEDQUIMICA/Brasil).

**Preparación y administración del extracto fluido de *Eclipta alba*** – Las plantas fueron colectadas un día

claro, sin lluvia del mes de Noviembre en áreas cercanas a la Universidad Federal de Acre (UFAC), identificadas e higienizadas adecuadamente, según las normas higiénico-sanitarias establecidas, las raíces fueron separadas del resto de la planta y sometidas a proceso de secado en estufa con recirculación de aire y temperatura de 40°C. Posteriormente, el material vegetal (raíces) fue molido en molino de martillo, obteniéndose partículas de aproximadamente 2.0 mm (corte semi fino). La extracción de los componentes presentes en el material vegetal, se realizó a través del método de maceración (1 parte de material vegetal y 10 partes de extractante), para ello se colocaron 100 gramos de material vegetal triturado en un erlenmeyer y se agregó una solución etanol: agua (3:7), o sea solución hidroalcohólica al 30%. El proceso de extracción se prolongó por 48 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales, la mezcla fue filtrada a través de papel de filtro INLAB, siendo el pH de la misma de 6.3, seguidamente el solvente fue evaporado en baño de maria a 40°C hasta obtener una masa semisólida con peso constante. Dicha masa fue resuspendida en buffer fosfato, pH 7.4 y conservado en frasco ambar durante 4 horas a temperatura de 8°C. Posteriormente la solución fue sometida a evaporación en baño de maria (40°C) hasta obtener nuevamente una masa semisólida, de la cual se tomaron 2.0 gramos, los cuales se disolvieron en agua destilada para un volumen total de 21.6 mililitros, alcanzando así una concentración bruta total de 92.5 mg mL<sup>-1</sup>. A partir de esta disolución se tomaron las diferentes dosis que posteriormente se administraron a los animales de experimentación, según lo planificado en el experimento. El grupo control negativo recibió agua destilada.

**Toxicidad** – La toxicidad aguda en ratones fue estudiada a través de la administración oral de dosis crecientes del extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba* a diferentes grupos de animales (n=6), las dosis fueron: 250 mg.kg<sup>-1</sup>, 500 mg.kg<sup>-1</sup> y 1000 mg.kg<sup>-1</sup> de masa corporal, verificándose el número de animales muertos y/o alteraciones funcionales y conductuales 48 horas después<sup>4</sup>. No se reportaron muertes ni otras alteraciones funcionales y de conducta evidentes.

**Preparación y administración del Paracetamol** – 125 mg de paracetamol fueron disueltos en 60 mililitros de agua destilada para una concentración de 2.08 mg mL<sup>-1</sup>. Cada animal de experimentación recibió la dosis de paracetamol de acuerdo con la planificación experimental. Los animales control negativo recibieron agua destilada.

**Procedimiento** – Fueron utilizados 42 ratones albinos Swiss machos adultos jóvenes, procedentes del Bioterio perteneciente al laboratorio de Fisiología-farmacología de la Universidad Federal de Acre/Brasil, entre 8 e 10 semanas de edad, masa corporal entre 30 e 45 gramos, mantenidos en régimen de luz/oscuridad de 12/12 horas y con agua y comida *ad libitum* así como temperatura ambiental constante de 25°C. Los grupos experimentales fueron constituidos de 6 animales cada uno, escogidos

de forma aleatoria, partiendo del pre-requisito de la homogeneidad de la población y estratificación por masa corporal. Todos los animales fueron manipulados según las normas del CONSEA (Consejo Nacional de Control de Experimentación Animal) atendiendo a las normas de la Comisión de Ética en el uso de Animales de la UFAC, proceso nº 23107.014618/2014-78.

**Analgesia**-La analgesia fue determinada a través de la prueba del “plato caliente”<sup>5</sup>, utilizando un analgesiómetro del tipo “hot plate” marca Insight. El plato se mantuvo a temperatura constante de 51.0°C. En la prueba, los animales fueron colocados sobre el plato de forma tal que los miembros posteriores entrasen en contacto con la superficie caliente simultáneamente y se determinó el tiempo que el animal demoró en pasar la lengua por cualquiera de los miembros posteriores (tiempo de reacción). Ese tiempo es de hecho una medida indirecta del “umbral de excitación” de las terminaciones nerviosas libres o receptores del dolor. El tiempo máximo de prueba fue de 25 segundos para no dañar los receptores cutáneos. En todos los casos se hizo un estudio de muestras independientes. La variable utilizada se considera de razón o proporcional y el “indicador” para medir la variable fue el “tiempo de reacción al calor”.

Las dosis utilizadas fueron definidas de la forma siguiente:

**Extracto fluido:** Se hizo una curva dosis-respuesta en ratones para definir el rango de dosis con actividad más evidente de acuerdo a los objetivos del trabajo.

**Paracetamol:** A partir de las dosis utilizadas en humanos, referidas en los prospectos del medicamento y haciendo una curva dosis-respuesta en ratones, se escogió la dosis con actividad más adecuada teniendo en cuenta que se quiere usar esta acción farmacológica como control positivo. O excipiente no fue retirado.

Las dosis administradas aparecen en la Tabla 1.

**Tabla 1 – Esquema de tratamiento**

GRUPO EXPERIMENTAL	TRATAMIENTO	DET. POS TRAT.			
GI	Extracto fluido (500 mg.kg-1)	PC	PC	PC	PC
GII	Extracto fluido (250 mg.k-1)	PC	PC	PC	PC
GIIIC+	Paracetamol (12,5 mg.kg-1)	PC	PC	PC	PC
GIVc-	Agua destilada(0,10 ml)	PC	PC	PC	PC
Tiempo (minutos)	0	60	90	120	150

DET. POS TRAT.: Determinación pos-tratamiento. GI: grupo I; GII: grupo II; GIIIC+: grupo III (control positivo); GIVc-: grupo IV (control negativo). La administración de paracetamol, extracto de *Eclipta alba* y agua destilada fue por vía oral. PC=Plato caliente. mg kg-1 = miligramos por kilogramo de masa corporal. Grupos de 6 animales.

Fonte: Próprio Autor

Fueron utilizadas las pruebas estadísticas de Mann Whitney (no paramétrica)<sup>6</sup> y la “t” de Student (paramé-

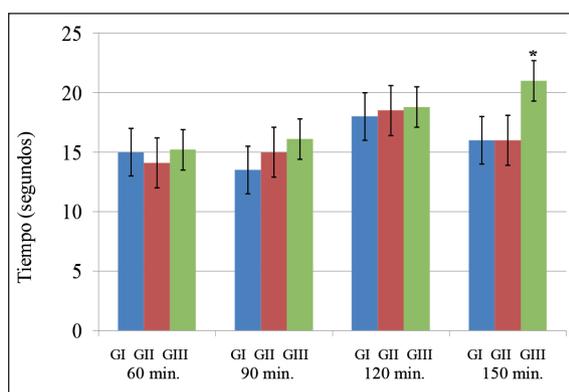
trica)<sup>7,8</sup> para muestras pequeñas e independientes, con  $p < 0.05$ . Para comprobar la distribución normal de los resultados obtenidos en el experimento se utilizó la prueba de Shapiro Wilk<sup>9</sup> con una confianza de 95%. Los resultados se expresan a través de la “media grupal” y el “error de la media”. Para considerar diferencias entre grupos, ambas pruebas deben indicar diferencias estadísticamente significativas.

## RESULTADOS E DISCUSIÓN

El rendimiento bruto del material vegetal fue de 102.3g (raíces) y a partir de este, se realizó la extracción de los componentes con los cuales se elaboró el extracto hidroalcohólico, el rendimiento bruto de este último proceso fue de 13.3%.

Cuando se compararon los Grupos I y II (tratados con el extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba*) con relación al Grupo III (control positivo), tratado previamente con paracetamol, se observó que a los 60 minutos no existían diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de reacción entre los grupos (Figura 1), de modo que en este tiempo el extracto hidroalcohólico de *Eclipta alba* al 30% parece mostrar igual actividad analgésica que el paracetamol, en las dosis utilizadas. La actividad analgésica también se evidenció en estos grupos a los 90 y 120 minutos, dado que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos, de hecho la media grupal fue casi la misma. Cuando se comparó la acción analgésica de los tres primeros grupos en el tercer tiempo de prueba, contra los tres primeros grupos en el segundo tiempo de prueba, también se comprobó la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

**Figura 1 – Acción del extracto fluido de *Eclipta alba* sobre los tiempos de reacción al calor de los ratones en el modelo del “plato caliente”, se representa la media y el error de la media de los tiempos de reacción antes referidos. No hubo diferencias estadísticamente significativas (entre grupos) a los 60, 90 y 120 minutos de prueba. GI: Extracto fluido (500 mg kg<sup>-1</sup>); GII: Extracto fluido (250 mg kg<sup>-1</sup>); GIII: paracetamol (12.5 mg.kg<sup>-1</sup>). (\*) Diferencia estadísticamente significativa.**



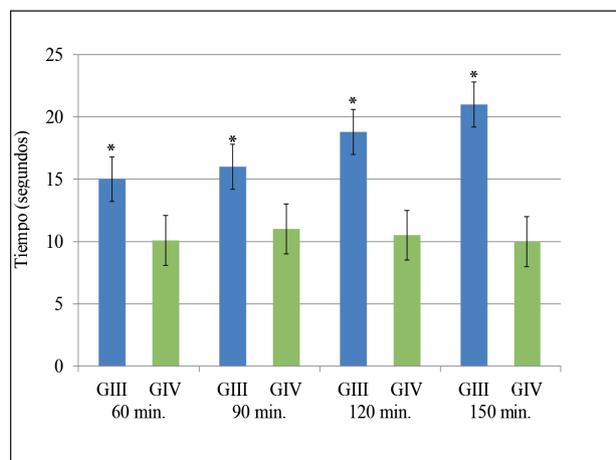
Fonte: Próprio Autor

En contraste, a los 150 minutos de prueba, los Grupos I y II, mostraron tiempos de reacción similares

estadísticamente a los obtenidos en el primer tiempo (60 minutos), indicando claramente el inicio de caída de la acción analgésica del extracto fluido de *Eclipta alba*. Simultáneamente, el paracetamol continuó aumentando su acción analgésica tanto en intensidad como en tiempo de duración. Por tanto podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba* parece tener una acción analgésica comparable con el paracetamol a los 60, 90 y 120 minutos teniendo en cuenta el modelo animal y dosis escogidas.

La figura 2 muestra que los animales del grupo III (control positivo), presentaron tiempos de reacción al calor progresivamente mayores, entre 15 y 21 segundos a lo largo de los cuatro tiempos de pruebas utilizados en el experimento, mostrando por tanto la acción analgésica del fármaco. El grupo IV (control negativo) mostró tiempos de reacción similares durante todo el experimento (aproximadamente 10 segundos), por lo que se reafirma estadísticamente la acción analgésica de este medicamento. Finalmente, cuando se compararon los Grupos I y II, tratados con extracto de *Eclipta alba* y el Grupo IV (control negativo), se comprobó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos en los tiempos de 120 y 150 minutos de prueba.

**Figura 2** – Acción del paracetamol sobre los tiempos de reacción al calor de los ratones en el modelo del “plato caliente”, se representa la media y el error de la media de los tiempos de reacción antes referidos. Las diferencias fueron significativas estadísticamente en todos los tiempos de prueba. GIII: paracetamol (12.5 mg Kg<sup>-1</sup>); GIV: Agua destilada. (\*) Diferencia estadísticamente significativa.



Fuente: Próprio Autor

El extracto fluido de *Eclipta alba* contiene diversas sustancias y compuestos químicos biológicamente importantes debido a sus acciones sobre los organismos vivos, por ejemplo: ácido mandélico (ácido), dimetilmandelolactona (lactona), tertienilcarbinol (glicosido), apigenina (flavona) luteolina (derivado flavónico), sitosterol (esteroide), estigmasterol (esteroide)<sup>10,11</sup>, entre otros. Wedelolactona y dimetilwedelolactona fueron identificadas en extractos metanólico e hidroalcohólico de *Eclipta alba*, utilizando el método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC)<sup>12</sup>. Cumarinas, flavonoides y tanino se encontraron en ex-

tractos hidroalcohólicos de hojas de *Eclipta prostrata*, identificados a través del método de cromatografía de capa delgada<sup>13</sup>. Pithayanukul (2004), utilizando un extracto butanólico identificó flavonoides, isoflavonoides y dimetil-wedelolactona en *Eclipta prostrata*<sup>14</sup>. La luteolina (derivado flavónico) y estigmasterol (esteroide) fueron caracterizados a través de extractos con solventes polares y extractos hexánicos en *Eclipta alba* y *Eclipta prostrata* respectivamente, el primero de estos trabajos fue realizado por JADHAV, 2004<sup>11</sup> y el segundo por MOHAMMA, 2005<sup>15</sup>.

Por tanto basado en lo anterior, podemos pensar que probablemente la acción analgésica del extracto fluido de *Eclipta alba* se deba a la mandelolactona, un éster con propiedad antiinflamatoria<sup>10</sup>, debido a que las acciones antiinflamatoria y analgésica presentan mecanismos funcionales similares, basados en la inhibición de la síntesis de PG. Los componentes fenólicos de extractos de *Eclipta alba* mostraron inhibición de la síntesis de PG *in vitro*, efecto que podría ser el responsable por lo menos en parte de la acción antiinflamatoria de la mandelolactona<sup>10,11</sup> (éster deriva de alcohol + ácido). Fernandez y colaboradores<sup>16</sup> sugieren que fenoles y polifenoles son los responsables por la acción antioxidante en el modelo de “homogenato de cerebro” *in vitro*, por tanto la mandelolactona y wedelolactona (polifenol, este último encontrado en el referido extracto fluido, con acción inhibidora enzimática<sup>2,12</sup> comprobada, también podrían tener acción antioxidante (estabilizadora de membranas biológicas) y directa o indirectamente acción inhibidora de la síntesis de PG. Estudios realizados mostraron que los flavonoides en general y particularmente los que poseen sistemas “catecol” participan en la inhibición de la fosfolipasa A2 presente en el veneno de serpientes<sup>2,17</sup>, trayendo como consecuencia una menor liberación y por ende menor transformación metabólica el ácido araquidónico. Los flavonoides también están presentes en diferentes extractos fluidos de *Eclipta alba*<sup>10</sup>. Por tanto a partir de la composición química reportada por la bibliografía del referido extracto fluido y la acción analgésica encontrada, el posible mecanismo de acción del extracto fluido de *Eclipta alba* podría ser a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas probablemente de la serie “E”, actuando a nivel del sistema nervioso periférico, específicamente a nivel de las terminaciones nerviosas libres o receptores del sistema nociceptivo y/o a nivel central.

Las prostaglandinas, bradicinina y el factor de crecimiento nervioso, causan alteraciones en los receptores vaniloides específicos (TRPV1) acoplados a los canales iónicos-ligantes-dependiente activados por AMP cíclico (adenosin-mono-fosfato cíclico) y la proteína quinasa, reduciendo el tiempo de pos-hiperpolarización de la membrana neural, provocando disminución del umbral de excitación y por tanto facilitando el disparo de la fibra<sup>18</sup> (hiperalgesia). Los receptores TRPV2 y receptores “indeterminados” (los cuales no necesitan de los receptores TRPV1 y TRPV2 previamente), podrían estar participando también en la detección del calor nocivo<sup>19</sup>. Es probable que una sustancia

“endovaniloide” se forme en la región lesionada, actuando como mediadora entre la estimulación térmica y la respuesta del receptor<sup>19</sup>. Por tanto el aumento del umbral de excitación de esas terminaciones nerviosas libres pudiera estar condicionando hipoalgesia. La inhibición de la síntesis de PG de la serie “E”, podría estar provocando disminución de la frecuencia de descarga de potenciales de acción por parte del sistema nociceptivo, debido a la reducción de la expresión funcional de los receptores TRPV1<sup>20</sup>, efecto este que tal vez pudiera estar acompañado de una acción antiinflamatoria local, debido a que las PG son además importantes mediadores en los procesos inflamatorios.

De hecho la actividad antioxidante preserva la estructura de las membranas plasmática e intracelulares, trayendo como consecuencia mayor estabilidad de estas, efecto que puede atribuirse también al polifenol wedelolactona, presente en el extracto fluido y por tanto menor liberación de los componentes de membrana, entre ellos el ácido araquidónico, precursor importante de las PG. La acción de los flavonoides también podría causar disminución indirecta de la síntesis de PG y por tanto, efecto analgésico, toda vez que estos (flavonoides), podrían estar inhibiendo, *en ratones*, a la fosfolipasa A 2<sup>2,17</sup>, cuyo sustrato específico son los fosfolípidos de membrana, disminuyendo así la liberación de ácido araquidónico<sup>21</sup>, el cual es normalmente catalizado por enzimas ciclooxigenasas, transformándose en: prostaglandinas, prostacilinas y tromboxanos, sustancias estas, mediadoras de diversas respuestas fisiológicas. Por tanto la potenciación y/o sinergismo de los mecanismos anteriormente referidos, inhibiendo de una forma u otra la síntesis de prostaglandinas, principalmente de la serie “E” podrían estar condicionando el aumento del umbral de excitación del sistema nociceptivo y por tanto la analgesia encontrada.

## CONCLUSION

Teniendo en cuenta las dosis administradas, el modelo experimental utilizado para hacer las determinaciones del efecto analgésico así como los tiempos de prueba empleados, se puede concluir que el extracto hidroalcohólico al 30% de raíz de *Eclipta alba* (dosis 500 mg.kg<sup>-1</sup> y 250 mg.kg<sup>-1</sup>) de masa corporal, mostró “acción analgésica per se” entre 60 y 120 minutos, ese efecto parece ser comparable (en intensidad) con el efecto del paracetamol cuando se utiliza la dosis de 12.5 mg.kg<sup>-1</sup> de masa corporal.

## REFERENCIAS

1. KAWAMATA, M. Physiological Basis of Pain Mechanisms for Pain Management. *Masui.*, Tokyo, v. 65, n. 5, p. 479-888, 2016.
2. LOBO, O. J. et al. Evaluation of antiaggressive activity of *Eclipta alba* in experimental animals. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Paquistão, v. 21, n. 2, p. 195-199, 2008.

3. SMITH, H.S. Potential analgesic mechanism of acetaminophen. *Pain Physiciam.*, Paducah, v.12, n.1, p. 269-280, 2009.
4. RICO, L. R et al. Evaluación toxicológica y farmacológica del extracto etanólico de semillas de *Swietenia humilis Zucc*(caobilla). *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, México, v. 45, n. 2, p.77-83, 2014.
5. CABRAL, J. S et al. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de productos naturais: Uma revisão. *Rev. Bras. Farm.*, Rio de Janeiro, v. 94, n.1, p. 18-23, 2013.
6. MOCZKO, J.A. Do we always correctly interpret the results of statistical nonparametric tests. *Przeegl. Lek.*, Polônia, v. 71, n.11, p. 654-658, 2014.
7. WISSING, D. R; TIMM, D. Statistics for the nonstatistician: Part I. *South. Med. J.*, Birminghamv, v.105, n. 3, p. 126-130, 2012.
8. DE MUTH, J. E. Overview of biostatistics used in clinical research. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, Salvador, v. 66, n.1, p. 70-81, 2009.
9. HENDERSON, A. R. Testing experimental data for univariate normality. *Clin. Chim. Acta.*, Amsterdam, v. 366, n. 1-2, p. 112-129, 2006.
10. JAGLAN, D.; BRAR, A. S.; GILL, R. Pharmacological activity and chemical constituents of *Eclipta alba*. *Global J. Med. Res. Pharma Drug Disc., Toxicol. Med.*, Estados Unidos, v.13, n. 7, p. 35-40, 2013.
11. JADHAV, V. M. et al. Chemical composition, pharmacological activities of *Eclipta alba*. *J. Pharm. Res.*, India, v. 2, n. 8, p.1129-1231, 2009.
12. PEREIRA, F. N col. Determination of wedelolactone and Demetilwedelolactone in *Eclipta alba (L) hassk* by HPLC. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, v. 6, n.10, p. 0975-1491, 2014.
13. D-LEAL, L. K. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: A comparative study. *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 70, n. 2, 151-159, 2000.
14. PITHAYANUKUL, P. et al. Anti-venom potential of butanolic extract of *Eclipta prostrata* against Malayan pit viper venom. *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 90, n. 2-3, p.343-352, 2004.
15. Xi, F. M. et al. Thiophenes, polyacetylenes and terpenes from the aerial parts of *Eclipta prostrata*. *Bioorg. Med. Chem.*, Oxford, v. 15, n. 22, p. 6515-6522, 2014.
16. FERNANDEZ, F. et al. Características químico-farmacéuticas y propiedades farmacológicas de extractos de *Musa sp ABB* (plátano burro). *Rev. Cuba. Plantas Med.*, La Habana, v. 2, n. 2, p. 55-62, 1997.
17. FERNANDES, C. A. et al. A structure-based proposal for a comprehensive myotoxic mechanism of phospholipase A2-like proteins from viperid snake venoms. *Biochim. Biophys. Acta.*, Amsterdam, v. 1844, n. 12, p. 2265-2276, 2014.
18. CARVALHO, A. P. et al. Dor: Aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev. Bras. Anestesiol.*, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 94-105, 2007.
19. KAWAMATA, M. Physiological basis of pain mechanisms for pain management. *Masui.*, Tokyo, v. 65, n. 5, p. 479-888, 2016.
20. KRAYCHETE, D.C.; JUDYMARA, L.G.; KRAYCHETE, A.G. Dolor neuropático: aspectos neuroquímicos. *Rev. Bras. Anestesiol.*, Rio de Janeiro, v. 58, n. 5, p.492-505, 2008.
21. MALAN, T. P.; PORRECA, F. Lipid mediators regulating pain sensitivity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, Los Altos, v. 77, n.1-4, p.123-130, 2005.

Submetido em: 21/04/2016

Aceito em: 06/10/2016