



# RICA



Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais

Journal homepage:  
[www.arvore.org.br/seer](http://www.arvore.org.br/seer)

## NOVA ALTERNATIVA TECNOLÓGICA PARA MEDICAMENTO DIRECIONADO À ESPASTICIDADE

### RESUMO

Os óleos essenciais são utilizados há bastante tempo, principalmente por possuírem possibilidades terapêuticas e podem estar presentes nas raízes, caules, cascas, talos, flores, folhas, sementes e frutos. São constituídos por compostos orgânicos de moléculas de hidrocarbonetos e utilizados amplamente em alimentos, perfumarias, medicamentos tradicionais e alternativos. A utilização dos óleos essenciais como possibilidade terapêutica tornou-se crescente e dentre várias plantas brasileiras terapêuticas tem-se a *Alpinia zerumbet* também conhecida como *Alpinia speciosa*, que apresenta várias ações terapêuticas principalmente do óleo essencial extraído das hastas, flores e folhas. O objetivo do presente artigo foi apresentar nova proposta de alternativa tecnológica para medicamento direcionado à espasticidade. As doenças que atingem o Sistema Nervoso Central apresentam fisiopatologias semelhantes em decorrência da área de lesão conhecida como Síndrome Piramidal. São várias as modificações que as estruturas musculares sofrem em decorrência do aumento dos níveis de  $Ca^{++}$ , interferindo principalmente na qualidade de tônus e contração muscular. Assim, tem-se uma proposta terapêutica com o óleo essencial de *Alpinia zerumbet* para controle de espasticidade, uma vez que as doenças do SNC produzem a Síndrome Piramidal e, conseqüentemente, limitação dos movimentos prejudicando a função motora do indivíduo. Essa alternativa terapêutica diferencia-se das demais encontradas no mercado por se tratar de um produto derivado de óleo essencial, sendo considerado portanto, um bioproduto.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alternativa Tecnológica; Óleo Essencial; Espasticidade.

## NEW TECHNOLOGICAL ALTERNATIVE TO MEDICATION DIRECTED TO SPASTICITY

### ABSTRACT

Essential oils are used quite some time, mainly because they have no therapeutic options and may be present in the roots, stems, bark, stems, flowers, leaves, seeds and fruits. They consist of organic compounds from hydrocarbon molecules and used widely in foods, perfumes, traditional and alternative medicines. The use of essential oils as a therapeutic option has become increasingly among various therapeutic and Brazilian plant has the *Alpinia zerumbet* also known as *Alpinia speciosa*, which mainly presents several therapeutic actions of the essential oil extracted from stems, flowers and leaves. The objective of this paper was to present proposed new technological alternative to medication directed to spasticity. The diseases that affect the central nervous system have similar pathophysiology due to the lesion area known as Pyramidal Syndrome. There are several modifications that muscle structures suffer as a result of increased levels of  $Ca^{++}$ , interfering mainly on the quality of tone and muscle contraction. Thus, there is a proposed therapeutic with the essential oil of *Alpinia zerumbet* to control spasticity, since CNS disorders produce Pyramidal Syndrome and therefore limiting the movement hampering the motor function of an individual. This alternative therapy differs from others found in the market because it is a by-product of essential oil and is therefore considered a byproduct.

**KEYWORDS:** Alternative Technology; Essential Oil; Spasticity.

*Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, Aquidabã, v.4, n.2, Jun, Jul, Ago, Set, Out, Nov 2013.*

ISSN 2179-6858

SECTION: *Articles*  
TOPIC: *Saúde Ambiental*



DOI: 10.6008/ESS2179-6858.2013.002.0008

**Edna Aragão Farias Cândido**

Universidade Tiradentes, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8385700783273687>  
[edna\\_aragao1@qlobo.com](mailto:edna_aragao1@qlobo.com)

**Mayanna Machado Freitas**

Universidade Tiradentes, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/2088961229850444>  
[mayanna\\_machado@hotmail.com](mailto:mayanna_machado@hotmail.com)

**Janaína Farias Cândido**

Universidade Tiradentes, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7282976569530573>  
[jana\\_fc@hotmail.com](mailto:jana_fc@hotmail.com)

**Felipe Lima de Cerqueira**

Universidade Tiradentes, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8578725016685073>  
[flcerqueira@gmail.com](mailto:flcerqueira@gmail.com)

Received: 08/10/2013

Approved: 15/11/2013

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

### Referencing this:

CÂNDIDO, E. A. F.; FREITAS, M. M.; CÂNDIDO, J. F.; CERQUEIRA, F. L. Nova alternativa tecnológica para medicamento direcionado à espasticidade. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, Aquidabã, v.4, n.2, p.119-126, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.6008/ESS2179-6858.2013.002.0008>*

## INTRODUÇÃO

Com base no progresso da ciência, nos últimos anos têm-se verificado um crescente interesse pela medicina popular, com a utilização de produtos naturais para o tratamento de doenças. As observações populares sobre o uso e o efeito positivo de produtos naturais contribuem de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais, com o objetivo de melhorar a saúde da população (SOUSA et al., 2008; MACIEL et al., 2002).

Os óleos essenciais são substâncias encontradas nas plantas, especialmente em suas glândulas e células que podem ser extraídos por arrasto a vapor ou destilação por água.

A depender da morfologia e fisiologia desta planta, podem estar presentes nas raízes, caules, cascas, talos, flores, folhas, sementes e frutos e quando essas plantas são fragmentadas, rompidas ou aquecidas, liberam o aroma desses óleos essenciais. Estes por sua vez são constituídos por compostos aromáticos voláteis e hidrofóbicos. Possuem muitas atividades terapêuticas por apresentarem em sua constituição vários tipos de terpenos (EDRIS, 2007) e apresentam rendimentos diferenciados. Seu uso é direcionado principalmente para fornecimento às indústrias de cosmetologias e farmacêutica (ALBUQUERQUE; NEVES, 2004).

## DISCUSSÃO TEÓRICA

### Óleos Essenciais como Possibilidade Terapêutica

A utilização de óleos essenciais como potenciais possibilidades terapêuticas foram evidenciadas em artigo de revisão por Edris (2007), com aplicação para câncer para hepatoproteção, quimioprevenção, supressão do câncer, tratamento de doenças cardiovasculares e diabetes, trombose vascular, ação antibacteriana, viral e antioxidativa.

A absorção dos óleos essenciais se mostram favoráveis por serem voláteis e lipofílicos. As vias utilizadas são oral, nasal e dérmica. A aplicação transdérmica pode induzir ações sistêmicas por atingir o extrato córneo da pele, porém, sem acesso direto ao estômago ou metabolismo hepático (EDRIS, 2007). Estas condições evidenciam a pele como promissora rota de administração de drogas consideradas não invasivas, uma vez que esses óleos essenciais são ricos em terpenos, facilitadores dessa penetração com mecanismos de atividade relatados desde 1989 por Williams e Barry.

### *Alpinia zerumbet*

Entre várias plantas brasileiras terapêuticas, tem-se a *Alpinia zerumbet* também conhecida como *Alpinia speciosa*, popularmente conhecida como colônia e apresenta várias ações terapêuticas principalmente do óleo essencial extraído das folhas, hastes e flores (MACHADO

1996). Apesar de autores relatarem que o adubo e a irrigação podem influenciar o rendimento dos óleos essenciais, autores como Resende et al. (2011) relatam que a disponibilidade de água em seu limite de reposição ou do adubo não interferiu no rendimento da produção do óleo essencial da *A. zerumbet* (OEAz). Essa condição permite um cultivo com produção mais constante de produção de OEAZ com propósitos de produtos industriais farmacêuticos.

### **Possíveis Alvos Terapêuticos Humano do OEAz e seus Terpenos**

As ações terapêuticas da *A. zerumbet* são citadas por vários autores em que se utilizam várias partes da referida planta na produção de extratos e chá. Quando se refere a ações do OEAz, as evidências são para sistema cardiovascular, digestório, ou até mesmo outros sistemas, porém em se tratando de pesquisas que envolvam o OEAz em sistema musculoesquelético, foi evidenciado apenas um trabalho de Cândido e Xavier-Filho (2012) onde tratam crianças com Paralisa Cerebral com OEAz para relaxamento dos músculos espásticos.

Pesquisas clínicas com partes da planta, *A. zerumbet*, citada como *A. speciosa* foram descritas com ação redutora de pressão arterial (Laranja et al., 1991; 1992); ação hipotensora associada a atividade diurético (Mpalantinos et al., 1998); e ação antiulcerogênica, também descrito por Mpalantinos et al. (1998).

As pesquisas pré-clínicas envolvendo os terpenos do OEAz demonstra ação atividade relaxante da musculatura lisa (NASCIMENTO et al., 2005), além da ação anti-inflamatória e mucolítica (JUERGENS et al., 1998a; 1998b; 2003; SANTOS et al., 2004). Também foi encontrado efeito anti-inflamatório de vias aéreas associadas à ação relaxante, afirmada por Lahlou et al. (2002) em estudo na artéria aorta, provocando efeito vaso relaxante e hipotensor de um dos terpenos.

Em pesquisas clínicas, foi observado por Koh et al. (2002) que o terpenos apresentaram atividade inibitória da histamina (aplicada via dérmica) e também foi evidenciado por Khalil et al. (2004) no que se refere a diminuição da inflamação.

### **Viabilização de Absorção do OEAz por via Dérmica**

Para Sapra et al. (2008) a utilização de terpenos pode ser utilizado com o propósito de melhor absorção dos medicamentos transdérmicos, já que interagem com lipídios e queratina, além de permitir maior solubilidade aos medicamentos. Essa afirmação enfatiza a importância dos óleos essenciais, uma vez que são ricos em terpenos.

Estudos realizados por Cal et al. (2006) mostram que um dos terpenos presentes no OEAz, tem sido utilizado em fármacos e cosméticos, onde houve penetração mais rápida e progressiva dentro de 4 horas. A via dérmica apresentou melhor absorção com o tempo de 1 hora.

Ainda segundo Cal (2006a), a absorção desses terpenos aplicados pelo corpo tem porcentagem de 10 a 20%. Sendo acordado por Koh (2002) e Khalil et al. (2004) essa atividade farmacocinética.

### **Possíveis Doenças Tratáveis com o OEAz**

As doenças que atingem o Sistema Nervoso Central (SNC) são conhecidas como Acidente Vascular Cerebral, Traumatismo Crânio-encefálico e Medular, além de Paralisia Cerebral, Esclerose Múltipla e outras. Essas doenças apresentam fisiopatologia semelhantes em decorrência da área de lesão conhecida com Síndrome Piramidal (SP). As características clínicas da SP estão diretamente influenciadas pelas áreas acometidas no cérebro com processo mórbido de sinais negativos, verificados por fraqueza muscular, falta de destreza; e sinais positivos pela hipertonia piramidal (DISA et al., 2004; SOMMERFELD et al., 2004).

Os transtornos musculares são em forma de hemi ou tetraplegias/paresias, que são traduzidos por comprometimento motor total ou parcial de todo ou hemicorpo associados à alteração tônica (espasticidade). As sequelas ainda incluem alterações sensoriais, perceptuais e cognitivas, com adaptações fisiológicas, mecânicas e funcionais dos músculos estriados (DISA et al., 2004; SOMMERFELD et al., 2004).

Seus achados se explicam por alterações periféricas musculares, derivadas das lesões de estruturas nervosas centrais. São várias as modificações que as estruturas musculares sofrem em decorrência do aumento dos níveis de  $Ca^{++}$ , interferindo principalmente na qualidade de tônus e contração muscular. Poucos estudos relatam essas alterações representadas por níveis aumentados de tensão passiva e das propriedades intrínsecas desse músculo, envolvendo o tecido conjuntivo, titina e a matriz celular (LIEBER et al, 2003; YUNRU et al., 2004).

### **Tratamentos Farmacológicos Vigentes no Mercado**

As estratégias farmacológicas para controle das sequelas das lesões do SNC tem como transtorno primário a espasticidade e baseiam-se em terapêuticas alopáticas de via oral, intratecal e injetável (LANDAU, 2003). No entanto, existem pacientes com hipertonia muscular que não são ajudados por essa terapia. Esse comportamento é explicado por um entendimento crescente dos mecanismos subjacentes de hipertonia muscular, que não estão relacionados com o aumento da atividade reflexa (LIEBER et al., 2003).

As mudanças intrínsecas no próprio tecido muscular durante o tratamento foram sugeridas, para ter um impacto significativo desse tratamento na hipertonia espástica (LIEBER et al., 2003).

Os medicamentos orais são utilizados em associação com os programas de reabilitação motora com o objetivo de diminuir o tônus global. Entretanto, existe uma preocupação com os efeitos colaterais cognitivos que é dependente das doses indicadas. Já as injeções de toxina botulínica ou fenol proporcionam a redução de tônus de forma local.

Os principais medicamentos orais são os benzodiazepínicos, baclofen, tizanidina, dantrolene sódico. Porém, suas indicações são limitadas por produzirem sedação, cansaço, sonolência, déficit de atenção e memória, relacionadas à depressão do Sistema Nervoso Central (SNC). Todos esses medicamentos inibem de forma temporária a hipertonia e tentam evitar que esses pacientes evoluam para as cirurgias ortopédicas (TILTON, 2006; QUAGLIATO et al., 2006).

Nos tratamentos de aplicação intratecal, o baclofen é indicado para os casos de hiperatividade muscular, significativa e generalizada, em membros inferiores; e para os tratamentos em pacientes que apresentem boa força muscular o mais indicado é a rizotomia dorsal seletiva (TILTON, 2006).

A medicação injetável de aplicação local disponível no mercado é a toxina botulínica. Sua farmacologia é dependente dos sete sorotipos que variam de A a G. Todas essas formas são derivadas da bactéria *Clostridium botulinum*, e diferem em alvo, duração de ação e toxicidade. A maior preocupação referente a esse tratamento farmacológico são as altas doses necessárias para tratar a espasticidade produzindo resposta imunológica com desenvolvimento de anticorpos que inviabilizam novas aplicações do mesmo sorotipo (TILTON, 2006).

Assim, os conhecimentos atuais sobre a hipertonia muscular vão contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias em tratamento farmacológico decorrentes a injúrias encefálicas. Esses conhecimentos são essenciais em futuras intervenções e estratégias de reabilitação específicas para esses comprometimentos intra e extracelular em pacientes com lesões do motoneurônio superior (FORAN et al., 2005; OLSSON et al., 2006).

### **Indicação de Segurança do OEAz**

Para um bioproduto se transformar em um medicamento é preciso em primeira instância validar sua segurança. Vários trabalhos têm mostrado que o OEAz não apresenta toxicidade, que viabiliza possibilidade de se transformar em uma possibilidade terapêutica.

Oliveira (2008) verificou que o OEAz por via oral não apresentou-se tóxico, uma vez que sua DL<sub>50</sub> foi maior que 5g/Kg. A aplicação via oral do OEAz na dose de 400mg/Kg após 24 e 48 horas demonstraram o OEAz sem atividade hemolítica e atividade tóxica frente a células tumorais de várias linhagens humanas e de camundongos. Além de também não apresentar genotoxicidade, sendo a IC<sub>50</sub> cerca de 19,76% em doses acima de 5µg/mL em células humanas normais como os linfócitos. Complementando esse estudo em 2012 Cavalcanti et al. relataram que OEAz não se apresenta tóxico nas doses de 50 a 300µg/mL e a dose de 400mg/mL não danifica o DNA ou causa efeito mutagênico em leucócitos humanos (*in vitro*) ou em ratos (*in vivo*). Ou seja, tem efeito antioxidante e protetor contra a citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## Indicação do OEAz para Controle de Espasticidade

Em relação a farmacodinâmica de modulação do cálcio realizado pelo OEAz Santos et al. (2011) verificou bloqueio de  $32,6 \pm 9,2\%$  desse cálcio na dose de  $25 \mu\text{g/mL}$  e bloqueio de  $89,3 \pm 7,4\%$  na dose de  $250 \mu\text{g/mL}$ .

Partindo desses pressuposto tem-se a sugestão de utilizar o OEAz nas lesões do Sistema Nervoso Central, a exemplo do Traumatismo Raquimedular, Acidente Vascular Cerebral e Paralisia Cerebral, essas reconhecidas como Síndrome Piramidal (SP). Resultado esse observado nos estudos de Cândido e Xavier-Filho (2012) que apresentaram diminuição da espasticidade e melhora das funções dinâmicas e estáticas de crianças com Paralisia Cerebral do tipo espásticas quando tratadas por via tópica nos músculos espásticos durante um mês com o OEAz.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, tem-se uma possibilidade terapêutica com o OEAz para controle de espasticidade, uma vez que as doenças do SNC produzem a Síndrome Piramidal e esses achados sindrômicos causam alteração de movimento e espasticidade e conseqüentemente, limitação dos movimentos prejudicando a função motora do indivíduo. Uma vez aplicando o OEAz de forma tópica nos músculos espásticos seguidamente, possibilitou a diminuição do tônus exacerbado e melhora do movimento.

Essa alternativa terapêutica diferencia-se da demais encontradas no mercado por se tratar de um produto derivado de óleo essencial, sendo considerado um bioproduto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, E. S. B.; NEVES, L. J.. Anatomia foliar de *Alpinia zerumbet* (Pers.) Burt e Smith (Zingiberaceae) **Acta bot Bras.**, v.18, n.1, p.109-121, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-33062004000100010>

CAL, K. How does the type of vehicle influence the in vitro skin absorption and elimination kinetics of terpenes? **Archives of Dermatological Research**, v.297, n.7, p.311-315, 2006a.

CAL, K.. Effect of physicochemical properties of cyclic terpenes on their ex vivo skin absorption and elimination kinetics. **Journal of Dermatological Science**, v.41, n.2, p.137-42, 2006b.

DISA, K. S.; ELSY, U. B. E.; ANNA-KARIN, S.; LOTTA, W. H.; MAGNUS, H. V. A.. Spasticity After Stroke Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. **Stroke**, v.35, p.134-139, 2004.

EDRIS, A. E.. Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents: A Review. **Interscience**, v.1, n.1, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2072>

FORAN, J. R. H.; STEINMAN, S.; BARASH, I.; CHAMBERS, H. G.; LIEBER, R. L.. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. **Developmental medicine and child neurology**, v.47, n.10, p.713-7, 2005.

- JUERGENS, U. R.; DETHLEFSEN, U.; STEINKAMP, G.; GILLISSEN, A.; REPGES, R.; VETTER, H.. Antiinflammatory activity of 1,8-cineole (eucalyptol) in bronchial asthma: a Double-blind placebo-controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Medicine**, v.97, p.250-56, 2004.
- JUERGENS, U. R.; STOBER, M.; SCHMIDT-SCHILLING, L.; KLEUVER, T.; VETTER, H.. Antiinflammatory effects of euclyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. **European Journal Medical Research**, v.3, p.407-412, 1998a.
- JUERGENS, U. R.; STOBER, M.; VETTER, H.. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes *in vitro*. **European Journal Medical Research**, v.3, p.508-510, 1998b.
- KOH, K. J.; PEARCE, A. L.; MARSHMAN, G.; FINLAY-JONES, J. J.; HART, P. H.. Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. **British Journal of Dermatology**, v.147, n.6, p.1212-17, 2002.
- KHALIL, Z.; PEARCE, A.L.; SATKUNANATHAN, N.; STORER, E.; FINLAY-JONES, J. J.; HART, P. H.. Regulation of Wheal and Flare by Tea Tree Oil: Complementary Human and Rodent Studies. **Journal of Investigative Dermatology**, v.123, n.4, p.683-90, 2004.
- LAHLOU, S.; FIGUEIREDO, A. F.; LEAL-CARDOSO, J. H.; MAGALHÃES, P. J. C.. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. **Canadian Journal Physiology Pharmacology**, v.80, n.12, p.1125-1131, 2002.
- LANDAU, W. M.. Botulinum toxin for spasticity after stroke. **The New England Journal Medicine**, v.348, p.258-259, 2003.
- LARANJA, S. M.; BERGAMASCHI, C. M.; SCHOR, N.. Evaluation of acute administration of natural products with potential diuretic effects, in humans. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.86, p.237-40, 1991.
- LARANJA, S. M. R.; BERGAMASCHI, C. M.; SCHOR, N.. Avaliação de três plantas com potencial efeito diurético. **Revista Associação Médica Brasileira**, v.38, n.1, p.13-6, 1992.
- LIEBER, R. L.; RUNESSON, E.; EINARSSON, F.; FRIDÉN, J.. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. **Muscle & Nerve**, v.28, p.464-71, 2003.
- MACHADO, L. D. Alpinia. **Revista Natureza**, v.101, n.5, p.3942, 1989.
- MACIEL, M.A.; PINTO, A.C.; JUNIOR, V.F.V. Plantas medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.3, p.429-438, 2002.
- MPALANTINOS, M. A.; SOARES, M. R.; PARENTE, J. P.; KUSTER, R. M.. Biologically active flavonoids and kava pyrones from the aqueous extract of *Alpinia zerumbet*. **Short Communication**, 1998. DOI: [http://dx.doi.org/0.1002/\(SICI\)1099-1573\(199809](http://dx.doi.org/0.1002/(SICI)1099-1573(199809)
- NASCIMENTO, N.. Terpinen-4-ol: mechanisms of relation on rabbit duodenum. **Journal of Pharmacology**, v.57, n.4, p.467-474, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1211/0022357055696>
- OLIVEIRA, E.L. **Contração de Músculo Estriado Esquelético de Anfíbio Induzida pelo Eugenol: Estudos do Mecanismo de Ação**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.
- OLSSON, M. C.; KRÜGER, M.; MEYER, L. H.; AHNLUND, L.; GRANSBERGI, L.. type-specific increase in passive muscle tension in spinal cord-injured subjects with spasticity. **Journal of Physiology**, v.577, n.1, p.339-352, 2006.
- QUAGLIATO, E.; BANG, G.; BOTELHO, L. A.; GIANINI, M. A. C.; SPÓSITO, M. M. M.; LIANZA, S.. Espasticidade: **Tratamento Medicamentoso Projeto Diretrizes**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2006.
- RESENDE, M. E.; JASMIM, J. M.; CAPRINI, G. P.; SOUSA, E. F.; SCHRIPSEMA, J.; THIÉBAUT, J. T. L.. Teor e composição química do óleo essencial de alpinia em razão da adubação e da disponibilidade de

água no solo. **Rev. Ceres**, v. 58, n.2, p.208-215, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-737X2011000200012>

SANTOS, F. A.; SILVA, R. M.; CAMPOS, A. R.; ARAÚJO, R. P.; LIMA, JUNIOR, R. C.; RAO, V. S.. 1,8-Cineole (eucalyptol) a monoterpene oxide attenuates the colinic damage in rats on acute TNBS-colitis. **Food Chemical Toxicology**, v.42, 579-84p., 2004.

SANTOS, B. A.; ROMAN-CAMPOS, D.; CARVALHO, M. S.; MIRANDA, F. M., CARNEIRO, D. C.; CAVALCANTE, P. H.; CÂNDIDO, E. A.; XAVIER-FILHO, L., CRUZ, J. S., GONDIM, A. N.. Cardiodepressive effect elicited by the essential oil of *Alpinia speciosa* is related to L-type Ca(2+) current blockade. **Phytomedicine**, v.18, n.7, p.539-43, 2011.

SAPRA, B.; JAIN, S.; TIWARY, A. K.. Percutaneous Permeation Enhancement by Terpenes: Mechanistic View. **American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v.10, n.1, p.120-32, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-008-9012-0>

SOMMERFELD, D.K.; SVENSSON, A.K.; HOLMQVIST, L.W.; ARBIN, M.H. Spasticity After Stroke Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. **Stroke**, v.35, p.134-9., 2004.

SOUSA, F. C. F.; MELO, C. T. V.; CITÓ, M. C. O.; FÉLIX, F. H. C.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; FILHO, J. M. B.; VIANA, G. S. B.. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.4, p.642-654, 2008.

TILTON, A.H.. Therapeutic Interventions for Tone Abnormalities in Cerebral Palsy. **NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v.3, n.2, p.217-224, 2006.

WILLIAMS, A.; BARRY, B.. Essential oils as novel human skin penetration enhancers. **Int J Pharm**, v.57, 1989. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90310-4](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173(89)90310-4)

XAVIER-FILHO, L.; CÂNDIDO, E. A. F.. Viabilidade do uso do óleo essencial da *Alpinia zerumbet*, na otimização do tratamento fisioterapêutico em paralisia cerebral espástica. **Arq Bras Neuricir**, v.31, n.3, p.110-5, 2012.

YUNRU, L.; GORASSINI, M. A.; BENNET, D. J.. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. **J Neurophysiol**, v.91, p.767-783, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00788.2003>