

Plantas Medicinais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas.

Medicinal Plants RENISUS With Potential Anti-inflammatory: Systematic Review In Three Scientific Databases.

¹Diorge J. Marmitt; ¹Claudete Rempel; ¹Márcia I. Goettert; ¹Amanda C. Silva.

¹UNIVATES, Lajeado-RS

Correspondência: diorgemarmitt@yahoo.com.br

Resumo

A inflamação é uma resposta aguda à lesão do tecido responsável por produzir sintomas característicos que levam a alterações na homeostase do tecido e no fluxo sanguíneo, sendo um mecanismo de defesa do sistema imune. No entanto, a inflamação crônica é a causa de inúmeras doenças como câncer, arteriosclerose, diabetes e doenças neurodegenerativas. Grande parte dos fármacos anti-inflamatórios exercem inúmeros efeitos colaterais que podem restringir seu uso. Uma alternativa a tais medicamentos são as plantas medicinais, que oferecem uma importante perspectiva na identificação de compostos bioativos. Esta revisão sistemática objetivou quantificar os estudos clínicos que referem potencial terapêutico sobre doenças inflamatórias a partir do estudo de plantas da RENISUS, publicados entre 2010 e fevereiro de 2013 em três bases de dados científicas (*SciELO*, *Science Direct* e *Springer*). Dos 21.357 artigos encontrados nas bases de dados, a análise dos artigos foi realizada inicialmente a partir da leitura do título do periódico, os artigos escolhidos foram posteriormente avaliados quanto ao *Abstract*. Por fim, com os artigos escolhidos nesta etapa, foi analisado o texto completo. Tal análise resultou na seleção de 44 estudos de interesse, que tratavam de 20 plantas diferentes da RENISUS.

Palavras-chave: Fitoterápicos; Inflamação; Uso Terapêutico.

Abstract

The inflammation is a response to acute tissue injury responsible for producing characteristic symptoms that lead to changes in tissue homeostasis and blood flow, as a defense mechanism of the immune system. However, chronic inflammation is a cause of many diseases like cancer, arteriosclerosis, diabetes and neurodegenerative diseases. Most anti-inflammatory drugs exert significant side effects that may limit their use. An alternative to such drugs are the medicinal plants, which provide an important approach for the identification of bioactive compounds. This systematic review aimed to quantify the clinical studies that relate therapeutic potential for

inflammatory diseases from the study of plants RENISUS, published between 2010 and February 2013 in three scientific databases (SciELO, *Science Direct* and *Springer*). Of the 21 357 articles found in databases, analysis of articles was originally made from the title of journal reading, the chosen articles were subsequently assessed for Abstract. Finally, Articles chosen at this stage, the full text was analyzed. This analysis resulted in the selection of 44 studies of interest, which dealt with 20 different plants RENISUS.

Key-words: herbal medicines; inflammation; therapeutic use.

Introdução

A inflamação é um processo fisiológico complexo, que é regulado por várias vias de sinalização e requer a interação de diferentes tipos de células, modulando uma vasta gama de respostas celulares, incluindo maturação e função das células imunes, bem como a homeostase dos tecidos (Medzhitov, 2008).

A inflamação encontra-se no centro de muitas doenças comuns, incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, aterosclerose, diabetes mellitus, neurodegeneração, infecção, alergia e câncer. Várias vias de sinalização formam uma rede pró-inflamatória e imunomoduladora, que assim definem a interação, os aspectos fisiológicos e fisiopatológicos da inflamação (Medzhitov, 2008).

Os processos inflamatórios são necessários para a vigilância imunológica, reparação e regeneração após a lesão (Vodovotz et al., 2008). São controlados por mediadores químicos, cada um com seu papel específico, os quais podem desencadear, conduzir, controlar e extinguir a inflamação, atuando em estágios definidos da reação inflamatória (Teixeira et al., 2003). Muitas destas moléculas são produzidas localmente e possuem participação comprovada na inflamação dos tecidos, e são, portanto, alvos fundamentais para a intervenção terapêutica em uma variedade de doenças (Medzhitov, 2008).

A artrite reumatoide e osteoartrite são as principais doenças inflamatórias que afetam as pessoas (Woolf e Pfleger, 2003; Smith, 2005). Muitas destas doenças de cunho inflamatório estão se tornando comuns no envelhecimento da sociedade (Gautam e Jack, 2009). Estudos clínicos tem reforçado a hipótese de que a inflamação crônica está associada ao desenvolvimento do câncer. Pesquisas epidemiológicas têm identificado infecções crônicas e inflamações como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de vários tipos de câncer. Estima-se que as infecções subjacentes nas reações inflamatórias estão ligadas a 15-20% de todas as formas de cânceres (Mantovani e Pierotti, 2008).

De acordo com o relatório divulgado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2014, baseado em dados de 2012, doenças inflamatórias são a terceira maior causa de mortes, responsáveis por cerca de 3,46 milhões de óbitos, algo que representou 10,8% do total de mortes (World Health Organization, 2012).

Para doenças complexas como a inflamação, está cada vez mais evidente que medicamentos que combatam múltiplos alvos tornam-se mais eficazes do que os que atuam sobre um único fator-chave, diminuindo efeitos colaterais e mecanismos compensatórios adversos (Morphy e Rankovic, 2005).

O desenvolvimento de novos medicamentos durante as últimas décadas focou em um número limitado de

alvos terapêuticos. Foram direcionados esforços a fim de se obter drogas potentes e específicas, as quais necessitam combinar alta eficácia terapêutica com baixos efeitos colaterais. Tal abordagem conduziu ao desenvolvimento de vários medicamentos valiosos como os inibidores de ciclo-oxigenases (COXs), isoenzimas utilizadas para a terapia da inflamação, febre e dor (Stables e Gilroy, 2011). Por outro lado, esta abordagem está restringida a um número limitado de alvos devido ao fato de que sua inibição deve ser suficiente para aliviar ou curar a doença. Para melhorar a eficácia clínica, a terapia combinatória está evoluindo (Koeberle e Werz, 2014).

Medicamentos anti-inflamatórios devem ser capazes de conter e reverter à inflamação, seja ela de origem sistêmica ou local. Eles devem apresentar ação eficaz, potência analgésica e seguridade de uso (Mendes, 2001). Várias classes de drogas, tais como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides são utilizados para tratar doenças inflamatórias, estes apresentam propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas através da sua ação sobre as vias do ácido araquidônico por inibição das COXs envolvidas nos mecanismos patogênicos da dor, inflamação e febre (Gené et al., 2009). No entanto, o uso clínico prolongado de grande parte dos medicamentos anti-inflamatórios prescritos sofrem desvantagens pelo fato de apresentarem sérios efeitos colaterais como, hipertensão, hiperglicemia, aumento da susceptibilidade à infecção, osteoporose, glaucoma, problemas cardiovasculares, além do alto custo com o tratamento (Gautam e Jack, 2009).

Portanto, é fundamental identificar novos e seguros fármacos para a prevenção e tratamento de doenças, incluindo doenças inflamatórias. As plantas medicinais têm sido uma fonte de grande variedade de compostos biologicamente ativos por muitos séculos e pesquisas têm revelado que compostos

extraídos de plantas apresentam diversas atividades biológicas (Megraj et al., 2011).

Desde 2007, o sistema público de saúde do Brasil oferece fitoterápicos derivados de plantas. Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) disponibiliza a utilização de 12 medicamentos fitoterápicos na rede pública de saúde (Brasil, 2013).

Em fevereiro de 2009, o MS divulgou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS). Nessa lista constam as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS (Sistema Único de Saúde). Dentre as espécies listadas, constam plantas usadas pela sabedoria popular e confirmadas cientificamente. A criação dessa lista é uma iniciativa importante, pois direciona a pesquisa clínica e o ensino para este conjunto de plantas (Brasil, 2009a).

A utilização de plantas medicinais é uma prática importante na área da saúde. A disponibilização de plantas medicinais e de fitoterápicos pelo SUS tem alavancado a utilização da fitoterapia de base científica extraída do conjunto de plantas utilizadas por gerações sucessivas de uma população que tinha como única opção para o tratamento de seus males, o uso empírico das plantas medicinais de fácil acesso em cada região do país (Lorenzi e Matos, 2002).

Diante destas considerações, constitui-se o objetivo da realização desta pesquisa, o qual foi elaborar uma revisão sistemática a fim de apontar a quantidade de artigos científicos publicados sobre as plantas medicinais constantes na lista da RENISUS com potencial terapêutico anti-inflamatório, publicados em três bases de dados científicas: *Science Direct*, *Springer* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

O estudo, direcionado a área da saúde coletiva, especificamente na atenção primária à saúde, torna-

se importante pelo fato de não terem sido encontrados na literatura estudos semelhantes que forneçam dados recentes sobre a produção científica de plantas medicinais com atividade anti-inflamatória. A relevância do estudo é reforçada por suprir a falta de dados clínicos sobre a eficácia e o uso terapêutico das plantas medicinais em questão.

Metodologia

Esta pesquisa bibliográfica foi desenvolvida através de uma revisão sistemática acerca da produção científica das espécies vegetais constantes na lista da RENISUS. Para tanto, foram analisados artigos científicos publicados a partir da criação da RENISUS, no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2013, nas bases de dados consultadas. Na pesquisa, foram considerados todos os artigos científicos disponibilizados como texto completo e gratuito nas bases de pesquisa, independente do idioma.

Os descritores utilizados na consulta nas bases de dados foram os nomes científicos das plantas medicinais conforme descritos na RENISUS. Na **TABELA 1** são listadas unicamente as plantas que apresentaram estudos de interesse. Os demais descritores não são mencionados neste trabalho por não terem sido encontrados publicações que demonstrem potencial anti-inflamatório durante o período de análise.

Os dados compilados foram armazenados em disco rígido (*Hard Disk*), separados em três pastas, nomeadas: Science Direct, Springer e SciELO. Dentro dessas pastas, os artigos encontrados na busca foram distribuídos em subpastas, nomeadas com o nome de cada planta da RENISUS. A análise dos dados foi realizada por um dos autores, sendo outros dois autores responsáveis pela revisão dos artigos selecionados e exclusão dos repetidos.

A análise dos artigos coletados foi realizada em três etapas. Primeiramente, os textos foram avaliados quanto ao título, em que foram selecionados apenas aqueles artigos com termos relacionados com alguma forma de inflamação. Em seguida, partiu-se para a segunda etapa, na qual foi lido o *Abstract* dos artigos selecionados na primeira fase da avaliação, dentre os quais foram selecionados os que mencionavam algum tipo de tratamento terapêutico a partir do emprego das plantas de interesse. Por fim, na terceira e última etapa do estudo, foi avaliado o texto integral dos artigos selecionados na segunda etapa, a fim de selecionar os que comprovaram algum tipo de atividade terapêutica para doenças inflamatórias.

Para o acesso ao texto completo, foi acessado o link disponível diretamente na própria base de dados selecionada. A busca pelas produções resultou inicialmente nos seguintes números nas referidas bases de dados: 15.762 artigos/produções científicas na *Science Direct*, 5.105 na *Springer* e 490 na *SciELO*, totalizando 21.357 produções.

A análise dos artigos coletados foi realizada em três etapas. Primeiramente foram lidos todos os títulos dos artigos encontrados nas bases de dados com os descritores utilizados, sendo selecionadas publicações que apresentaram termos relacionados com potencial anti-inflamatório. Concluída tal etapa, partiu-se para a segunda parte da revisão, a qual se constituiu na leitura dos *Abstracts*. Foram selecionados para a terceira etapa os artigos que mencionavam alguma forma de ação ou atividade anti-inflamatória a partir do estudo das plantas de interesse. Por fim, no terceiro e último estágio do estudo, foram lidos e avaliados os textos integrais dos artigos selecionados na segunda etapa, a fim de verificar a comprovação do potencial anti-inflamatório das plantas de interesse, sendo essa análise qualitativa.

O critério de inclusão dos artigos para análise foi a comprovação, em fase pré-clínica ou clínica, do potencial anti-inflamatório, a partir do estudo de

alguma das plantas da lista da RENISUS. Foram excluídos artigos de revisão e estudos que abordavam os constituintes químicos das plantas, sem o intuito de demonstrar potencial terapêutico. Excluiu-se, também, artigos que mencionavam somente o uso empírico das plantas, além de trabalhos realizados a partir de entrevistas semiestruturadas. Destaca-se que foram contabilizados apenas uma vez os artigos repetidos nas bases de dados.

Resultados

A busca dos artigos de interesse partiu da leitura dos títulos das 21.357 publicações distribuídas nas três bases de dados pesquisadas, que resultou na seleção de 1.026 publicações que possuíam relação com alguma doença inflamatória.

Destes 1.026 artigos, leu-se o *Abstract*. A partir da leitura dos *Abstracts*, foram excluídos 574 artigos que não apresentaram resultados que demonstraram atividade anti-inflamatória. Os 452 trabalhos restantes foram lidos na íntegra, sendo que houve uma atenção maior na abordagem dos resultados a fim de evidenciar quais trabalhos de fato comprovaram potencial terapêutico a partir do estudo de plantas da RENISUS.

A terceira e última fase da avaliação, concentrou-se na abordagem completa do texto dos 452 artigos selecionados após a leitura do *Abstract*. Após a avaliação, o estudo selecionou e concentrou-se em 44 artigos de interesse (0,21% do total de artigos publicados nas três bases de dados). A **TABELA 1** informa a quantidade de artigos analisados e a quantidade de artigos selecionados em cada base de dados, por planta medicinal de interesse. Esclarecemos que o total de artigos de interesse selecionados foi de 44, porém constam 46 no total de artigos selecionados nas **TABELAS 1 e 2**. Isto se deve ao fato de haverem dois artigos, um realizado

por Zaidi e colaboradores (2012), que avaliou três plantas constantes na lista da RENISUS, *Achillea millefolium* (Mil-folhas), *Foeniculum vulgare* (Funcho) e *Matricaria chamomilla* (Camomila), e outro estudo publicado por Ramadan, Al-Kahtani e El-Sayed (2010), o qual avaliou as plantas *Curcuma longa* (Açafrão) e *Zingiber officinale* (Gengibre).

Do total de artigos de interesse selecionados nas três bases de dados pesquisadas, três trabalhos foram publicados no ano de 2010, 16 em 2011, 23 em 2012 e dois estudos foram publicados nos dois primeiros meses de 2013. Dos 44 estudos de interesse, dez pesquisas foram desenvolvidas por pesquisadores brasileiros (Nogueira et al., 2011; Pereira et al., 2012; dos Reis et al., 2011; Curra et al., 2013; Pimentel et al., 2012; Collaço et al., 2012; de Barros et al., 2011; Sitônio et al., 2013; Ramos et al., 2011; Aro et al., 2013). Tais dados sugerem que houve incremento em pesquisa científica no Brasil após a criação da RENISUS.

As plantas citadas na **TABELA 1** foram as que tiveram estudos relacionados com alguma forma de terapia voltada as doenças inflamatórias, publicados nas bases de dados consultadas, sendo que nove espécies são nativas do Brasil, *Arrabidaea Chica* (Craijirú), *Baccharis trimera* (Carqueja), *Caesalpinia ferrea* (Pau-ferro), *Cordia verbenacea* (Erva-baleeira), *Mikania laevigata* (Guaco), *Phyllanthus niruri* (Quebra-pedra), *Schinus terebinthifolius* (Aroeira-vermelha), *Tabebuia avellanedae* (Ipê-roxo) e *Uncaria tomentosa* (Unha-de-gato).

Das 20 plantas com potencial terapêutico anti-inflamatório, três são disponibilizadas no SUS como fitoterápico: *Aloe vera* (Babosa), *Schinus terebinthifolius* e *Uncaria tomentosa*.

Avaliamos ainda, quais as doenças vinculadas com distúrbios inflamatórios com mais estudos publicados durante o período de análise (**TABELA 2**).

TABELA 1: Total de artigos analisados e selecionados somente com as plantas que apresentaram potencial terapêutico.

Lista de Espécies citadas na RENISUS (atualização APG III)	Science Direct		Springer		SciELO		TOTAL	
	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados	Analisados	Selecionados
<i>Achillea millefolium</i> L.	207	2	140	0	4	0	351	2
<i>Aloe</i> L.	171	0	41	0	1	0	1132	1
- <i>Aloe barbadensis</i> Mill.	160	0	16	0	3	0		
- <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	644	1	90	0	6	0		
<i>Apuleia ferrea</i> (Mart.) Baill.	24	1	3	0	0	0	27	1
<i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) B. Verl.	9	1	2	0	2	0	13	1
<i>Baccharis trimera</i> (Less) DC	44	1	12	0	5	0	61	1
<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert	411	1	137	1	12	1	560	3
<i>Cordia</i> L.	64	0	44	0	1	0	161	1
- <i>C. curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	10	0	4	0	3	0		
- <i>C. verbenacea</i> DC.	26	0	6	1	3	0		
<i>Curcuma longa</i> L.	847	9	282	9	10	0	1139	18
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	292	1	15	0	12	0	319	1
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.	55	1	13	0	3	0	71	1
<i>Mikania</i> Willd.	42	0	17	0	1	0	103	1
- <i>Mikania glomerata</i> Spreng.	12	0	6	0	4	0		
- <i>Mikania laevigata</i> Sch.Bip. ex Baker	13	1	5	0	3	0		
<i>Phyllanthus</i> L.	108	0	38	0	0	0	582	2
- <i>Phyllanthus amarus</i> Schumach.	181	1	43	0	0	0		
- <i>Phyllanthus niruri</i> L.	126	1	24	0	0	0		
- <i>Phyllanthus tenellus</i> Roxb.	8	0	3	0	0	0		
- <i>Phyllanthus urinaria</i> L.	40	0	11	0	0	0		
<i>Psidium guajava</i> L.	353	1	160	0	26	0	539	1
<i>Punica granatum</i> L.	527	1	120	0	6	1	653	2
<i>Schinus areira</i> L.	5	0	2	0	4	0	122	1
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	59	0	37	0	15	1		
<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.	31	1	6	0	0	1	37	2
<i>Trifolium pratense</i> L.	445	0	251	0	10	1	706	1
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	77	1	16	1	4	0	97	2
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	559	2	188	2	10	0	757	4
TOTAL	5551	28	1731	13	148	5	7430	46

Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 2: Estudos de interesse divididos por doença e planta utilizada.

Doenças inflamatórias e associadas	Planta com potencial terapêutico	Total de estudos
Inflamação	<i>Caesalpinia ferrea</i> ; <i>Curcuma longa</i> (2); <i>Kalanchoe pinnata</i> ; <i>Schinus terebinthifolius</i> ; <i>Tabebuia avellanedae</i> ; <i>Trifolium pratense</i> ; <i>Uncaria tomentosa</i> ; <i>Zingiber officinale</i> (2)	10
Artrite reumatoide	<i>Curcuma longa</i> ; <i>Phyllanthus amarus</i> ; <i>Tabebuia avellanedae</i> ; <i>Zingiber officinale</i>	4
Inflamação vascular	<i>Achillea millefolium</i> ; <i>Aloe vera</i> ; <i>Curcuma longa</i> ; <i>Matricaria chamomilla</i>	4
Diabetes mellitus	<i>Curcuma longa</i> (2); <i>Psidium guajava</i>	3
Inflamação Gastrointestinal	<i>Achillea millefolium</i> ; <i>Foeniculum vulgare</i> ; <i>Matricaria chamomilla</i>	3
Inflamação renal	<i>Bacharis trimera</i> ; <i>Curcuma longa</i> (2)	3
Inflamação pulmonar	<i>Curcuma longa</i> (2)	2
Neuroinflamação	<i>Curcuma longa</i> ; <i>Zingiber officinale</i>	2
Osteoartrite	<i>Curcuma longa</i> ; <i>Uncaria tomentosa</i>	2
Queimaduras	<i>Curcuma longa</i> ; <i>Punica granatum</i>	2
Ação miotóxica	<i>Mikania laevigata</i>	1
Asma crônica	<i>Curcuma longa</i>	1
Doença intestinal inflamatória	<i>Punica granatum</i>	1
Fibrose cística	<i>Phyllanthus urinaria</i>	1
Inflamação muscular	<i>Arrabidaea chica</i>	1
Inflamação pâncreas	<i>Curcuma longa</i>	1
Inflamação no cólon	<i>Curcuma longa</i>	1
Inflamação no fígado	<i>Curcuma longa</i>	1
Inflamação nos ovários	<i>Curcuma longa</i>	1
Mucosite oral	<i>Matricaria chamomilla</i>	1
Periodontite	<i>Cordia verbenacea</i>	1

Fonte: Dados da pesquisa.

Constatou-se que *Curcuma longa*, com 18 artigos científicos encontrados, foi a planta medicinal com a maior quantidade de estudos publicados com potencial terapêutico anti-inflamatório, conforme as seguintes pesquisas publicadas (Ramadan, Al-Kahtani e El-Sayed, 2011; Zhong et al., 2013; Karaman et al., 2012; Pan et al., 2013; Tiwari e Chopra, 2012; Ueki et al., 2013; Tu et al., 2013; Alekseyeva et al., 2011; Olivera et al., 2012; El-Azab, Attia e El-Mowafy, 2011; Rana et al., 2012; El-

Moselhy et al., 2011; Gunaydin et al., 2012; Madhu, Chanda e Saji, 2013; Bandgar et al., 2012; Kulac et al., 2013; Liu et al., 2012; Kim, Lee e Bae, 2011).

Averiguou-se, também, que *Zingiber officinale* aparece em seguida com quatro artigos científicos referindo algum nível de atividade terapêutica contra a inflamação a partir da sua utilização (Ramadan, Al-Kahtani e El-Sayed, 2011; Ha et al., 2012; Plengsuriyakarn et al., 2012; Van Breemen, Tao e Li, 2011).

Para *Matricaria chamomilla* foram publicados três estudos sobre o potencial anti-inflamatório (Zaidi et al., 2012; dos Reis et al., 2011; Curra et al., 2013).

Evidenciou-se, ainda, que, as seguintes plantas tiveram dois estudos cada, publicados no período de análise, *Achillea millefolium* (Zaidi et al., 2012; Dall'Acqua et al., 2011), *Punica granatum* (Rosillo et al., 2012; Pirbalouti, Azizill e Koochpayeh, 2011), *Tabebuia avellanedae* (Sitônio et al., 2013; Suo et al., 2012) e *Uncaria tomentosa* (Rojas-Duran et al., 2012; Akhtar, Miller e Haqqi, 2011).

Já para as treze demais plantas medicinais, *Aloe vera* (Dana et al., 2012), *Arrabidaea chica* (Aro et al., 2013), *Baccharis trimera* (Nogueira et al., 2011), *Caesalpinia ferrea* (Pereira et al., 2012), *Cordia verbenaceae* (Pimentel et al., 2012), *Foeniculum vulgare* (Zaidi et al., 2012), *Kalanchoe pinnata* (Folhada-fortuna) (Afzal et al., 2012), *Mikania glomerata* (Collaço et al., 2012), *Phyllanthus amarus* (Quebra-pedra) (Sinnathambia et al., 2011), *Phyllanthus niruri* (Quebra-pedra) (Gambari et al., 2012), *Psidium guajava* (Goiaba) (Lin e Yin, 2012), *Schinus terebinthifolius* (de Barros et al., 2011) e *Trifolium pratense* (Trevo-vermelho) (Ramos et al., 2011), foi encontrado um estudo cada.

Importante mencionar que essa triagem avaliou tão somente um período da produção científica após a criação da RENISUS, porém anteriormente e posteriormente a esse período, várias espécies vegetais já foram comprovadas cientificamente em relação ao potencial anti-inflamatório, entre as quais destacamos, por exemplo: *Bouchea fluminensis* (Vell.) Moldenke (Gervão-falso) (Costa et al., 2003), *Hyptis pectinata* L. (Sambacaita) (Bispo et al., 2001), *Cordia verbenacea* (Erva-baleeira) (Sertié et al., 2005), *Rosmarinus Officinalis* L. (Alecrim) (Takaki et al., 2008), *Anacardium occidentale* L. (Cajueiro) (Mota, Thomas e Barbosa Filho, 1985.), *Calendula officinalis* L. (Calêndula) (Preethi, Kuttan e Kuttan,

2009), *Hypericum perforatum* L. (Erva-de-São-João) (Huang et al., 2011), *Hamamelis virginiana* L. (Hamamelis) (Dowiejua et al., 1994), *Malva sylvestris* L. (Malva) (Prudente et al., 2013) e *Bidens pilosa* L. (Picão-preto) (Bartolome, Villaseñor e Yang, 2013).

Para mais detalhes sobre os bioensaios realizados, as referências originais devem ser consultadas.

Discussão

Dos 51 medicamentos anti-inflamatórios lançados entre 1981 e 2010, 13 são derivados de produtos naturais (Newman e Cragg, 2012).

Apesar do vasto potencial terapêutico das plantas contra várias doenças, muitos de seus inúmeros compostos ativos ainda não tiveram completamente elucidado seu mecanismo de ação, o que configura um grande desafio para o desenvolvimento de novos fármacos (Schmidt et al., 2009). Contudo, a atividade anti-inflamatória de plantas medicinais está relacionada a presença de compostos tais como polifenóis, flavonoides, terpenoides, alcaloides, antraquinonas, ligninas, polissacarídeos, saponinas e peptídeos (Sparg, Light e Van Staden, 2004; Wan et al., 2004).

Estudos apontam que os flavonoides são os principais agentes anti-inflamatórios. Investigações bioquímicas também demonstraram que os flavonoides podem bloquear a cascata do ácido araquidônico através da inibição das vias de COXs e de lipoxigenase (Chi et al., 2001; Jang et al., 2002).

Um dos compostos ativos mais estudados é a curcumina, que é um polifenol antioxidante, extraída dos rizomas da planta *Curcuma longa* (Srivastava e Srimal, 1985). Estudos demonstram que tal molécula inibe a atividade das enzimas pró-inflamatórias 5-lipoxigenase e COX. Possui ainda comprovada atividades

quimiopreventiva, antiproliferativa, pró-apoptótica e anti-angiogênica (Esatbeyoglu et al., 2012).

Pesquisas científicas como a realizada por Satoskar, Shah e Shenoy (1986) avaliou a atividade anti-inflamatória da curcumina, em comparação com o medicamento anti-inflamatório fenilbutazona, além de placebo. Curcumina produziu efeito anti-inflamatório similar ao de fenilbutazona.

A OMS tem incentivado o desenvolvimento de políticas públicas no sistema de saúde dos seus 191 Estados-membro (World Health Organization, 2008). Por considerar a importância da utilização de plantas no cuidado à saúde pela população, o MS regulamentou a Portaria nº 971 em 2006, que aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, a qual indica vários tipos de terapias, dentre as quais a fitoterapia (Brasil, 2006).

Já em 2009, o MS lançou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), o qual preconiza ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos pela população, além do desenvolvimento de tecnologias, assim como ao uso sustentável da biodiversidade brasileira (Brasil, 2009b).

Em outubro de 2014, o MS aprovou 19 projetos na área de plantas medicinais e fitoterápicos através do edital SCTIE/MS 1/2014, aos quais foram destinados uma verba total no valor de mais de 7 milhões, que poderão ser investidos na aquisição de equipamentos, insumos, contratação de serviços e capacitações. Os projetos serão desenvolvidos no âmbito do SUS de todas as regiões brasileiras (Brasil, 2014).

A produção científica nacional vem crescendo desde 1985, quando foram publicados mais de 2 mil artigos, o que representou 33% da produção latino-americana e 0,47% da produção mundial. Em 2009,

pesquisadores brasileiros publicaram em revistas científicas mais de 32 mil artigos, o que equivale a 54% da produção latino-americana e 2,7% da mundial. Mas esse salto, no entanto, deveu-se em grande parte ao cadastramento pelo Institute for Scientific Information (ISI) a partir de 2008, de periódicos editados no Brasil, e não a um efetivo aumento da produção científica. Por exemplo, em 2007 foram cerca de 20 mil publicações de brasileiros em revistas estrangeiras. A situação do Brasil em relação a produção científica está em franca evolução, o que permite vislumbrar que existe uma base no país para, deslanchar um período de inovação tecnológica (Brasil, 2012). Este incremento em pesquisa está em concordância com os resultados encontrados na presente revisão, sendo que dos 44 estudos de interesse, dez pesquisas com importantes resultados científicos foram desenvolvidas por pesquisadores brasileiros, durante o período de análise desta revisão. Além disso, das 20 plantas com potencial terapêutico anti-inflamatório, oito espécies são nativas do Brasil e ainda, três espécies são disponibilizadas no SUS como fitoterápico.

Conclusão

Através dos resultados apresentados, conclui-se que foram poucos os trabalhos com atividade terapêutica anti-inflamatória publicados nas bases de dados consultadas no período de análise. Porém, do total de artigos de interesse, observa-se que grande parte dos estudos, 10 de 44, foram realizados por pesquisadores brasileiros.

Ainda, das 20 plantas com potencial anti-inflamatório, três são disponibilizadas no SUS como fitoterápico, *Aloe vera*, *Schinus terebenthifolius* e *Uncaria tomentosa*. Destas 20 plantas de interesse, oito são nativas do país.

Curcuma longa com 18 estudos e *Zingiber officinale* com quatro estudos realizados, são as plantas com maior número de publicações com potencial anti-inflamatório. Doenças de cunho inflamatório inespecíficas tiveram 10 trabalhos relacionados a alguma das plantas da RENISUS. Outras doenças inflamatórias com maior concentração de estudos foram artrite reumatoide e inflamação vascular, com quatro publicações cada.

Vários são os trabalhos realizados na tentativa de encontrar compostos ativos com baixos efeitos colaterais e significativa atividade farmacológica.

Os resultados deste estudo apresentam subsídios teóricos para discussões na Saúde Pública sobre tratamentos alternativos à base de plantas medicinais, como um coadjuvante no tratamento de doenças inflamatórias. Dessa forma, a correta utilização das plantas medicinais comprovadas cientificamente, somado a terapia convencional, pode contribuir para a melhora da saúde dos portadores de doenças inflamatórias.

Referências

AFZAL, M.; GUPTA, G.; KAZMI, I.; RAHMAN, M.; AFZAL, O.; ALAM, J. 2012. Anti-inflammatory and analgesic potential of a novel steroidal derivative from *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapia*, v.83, p.853-858.

AKHTAR, N.; MILLER, M.J.S.; HAQQI, T.M. 2011. Effect of an Herbal-Leucine mix on the IL-1 β -induced cartilage degradation and inflammatory gene expression in human chondrocytes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.11, p.66.

ALEKSEYEVA, I.N.; MAKOGON, N.V.; BRYZGINA, T.M.; VOZNESENSKAYA, T.Y.; SUKHINA, V.S. 2011. Effects of NF- κ B blocker curcumin on oogenesis and immunocompetent organ cells in immune ovarian

injury in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v.151, p.432-435.

ARO, A.A.; SIMÕES, G.F.; ESQUISATTO, M.A.; FOGLIO, M.A.; CARVALHO, J.E.; OLIVEIRA, A.L.; GOMES, L.; PIMENTEL, E.R. 2013. *Arrabidaea chica* extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury*, v.44, p.884-892.

BANDGAR, B.P.; HOTE, B.S.; JALDE, S.S.; GACCHE, R.N. 2012. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogues as anti-inflammatory, anti-cancer and anti-oxidant agents. *Medicinal Chemistry Research*, v.21, p.3006-3014.

BARTOLOME, A.P.; VILLASEÑOR, I.M.; YANG, W.C. 2013. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical Properties, Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2013, 51 pages.

BISPO, M.D.; MOURÃO, R.H.V.; FRANZOTTI, E.M.; BOMFIM, K.B.R.; ARRIGONI-BLANK, M.F.; MORENO, M.P.N.; MARCHIORO, M.; ANTONIOLLI, A.R. 2001. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* leaves in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, v.76, p.81-86.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006. 9p. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-971.htm>>. Acesso em: jan. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde: Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2009a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/05/programa-nacional-plantas-medicinais-fitoter--picos-pnpmf.pdf>> Acesso em: fev. 2015.

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2009b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf> Acessado em: mar. 2015.
- BRASIL. SENADO FEDERAL. Revista de Audiência Públicas do Senado Federal. 2012. Disponível em: <<http://www.senado.gov.br/noticias/Jornal/emdiscussao/inovacao/investimento-inovacao-tecnologica-finep-pesquisadores-brasil/producao-cientifica-no-brasil-um-salto-no-numero-de-publicacoes.aspx>> Acessado em: mar. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html> Acesso em: fev. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Edital nº 1/SCTIE/MS. 2014. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=48&data=24/10/2014>> Acessado em: mar. 2015.
- CHI, Y.; JONG, H.; SON, K.; CHANG, H.; KANG, S.; KIM, H. 2001. Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: cyclooxygenases and lipooxygenases. *Biochemical Pharmacology*, v.62, p.1185-1191.
- COLLAÇO, R. de C.; COGO, J.C.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; ROCHA, T.; OSHIMA-FRANCO, Y.; RANDAZZO-MOURA, P. 2012. Protection by *Mikania laevigata* (guaco) extract against the toxicity of *Philodryas olfersii* snake venom. *Toxicon*, v.60, p.614-622.
- COSTA, V.B.; COUBE, C.S.; MARINHO, B.G.; MATHEUS, M.E.; LEITÃO, S.G.; FERNANDES, P.D. 2003. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Bouchea fluminensis*. *Fitoterapia*, v.74, p.364-371.
- CURRA, M.; MARTINS, M.A.; LAUXEN, I.S.; PELLICOLI, A.C.; SANT'ANA FILHO, M.; Pavesi, V.C. 2013. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v.71, p.293-299.
- DALL'ACQUA, S.; BOLEGO, C.; CIGNARELLA, A.; GAION, R.M.; INNOCENTI, G. 2011. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. *Phytomedicine*, v.18, p.1031-1036.
- DANA, N.; JAVANMARD, S.H.; ASGARY, S.; ASNAASHARI, H.; ABDIAN, N. 2012. The effect of *Aloe vera* leaf gel on fatty streak formation in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of Research in Medical Sciences*, v.17, p.439-442.
- DE BARROS, B.S.; DA SILVA, J.P.; DE SOUZA FERRO, J.N.; AGRA, I.K.; DE ALMEIDA BRITO, F.; ALBUQUERQUE, E.D. 2011. Methanol extract from mycelium of endophytic fungus *Rhizoctonia sp.* induces antinociceptive and anti-inflammatory activities in mice. *Journal of Natural Medicines*, v.65, p.526-531.
- DOS REIS, P.E.D.; DE CARVALHO, E.C.; BUENO, P.C.P.; BASTOS, J.K. 2011. Clinical application of *Chamomilla recutita* in phlebitis: dose response curve study. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v.19, p.03-10.
- DUWIEJUA, M.; ZEITLIN, I.J.; WATERMAN, P.G. GRAY, A.I. 1994. Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiaecum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *Journal of*

Pharmacology and Pharmacotherapeutics, v.46, p.286-290.

EL-AZAB, M.F.; ATTIA, F.M.; EL-MOWAFY, A.M. 2011. Novel role of curcumin combined with bone marrow transplantation in reversing experimental diabetes: Effects on pancreatic islet regeneration, oxidative stress, and inflammatory cytokines. *European Journal of Pharmacology*, v.658, p.41-48.

EL-MOSELHY, M.A.; TAYE, A.; SHARKAWI, S.S.; EL-SISI, S.F.; AHMED, A.F. 2011. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*, v.49, p.1129-1140.

ESATBEYOGLU, T.; HUEBBE, P.; ERNST, I.M.; CHIN, D.; WAGNER, A.E.; RIMBACH, G. 2012. Curcumin – from molecule to biological function. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v.51, p.5308–5332.

JANG, D.; CUENDET, M.; HAWTHORNE, M.; KARDONO, L.; KAWANISHI, K.; FONG, H. 2002. Prenylated flavonoids of the leaves of *Macaranga conifer* with inhibitory activity against cyclooxygenase-2. *Phytomedicine*, v.61, p.867-872.

GAMBARI, R.; BORGATTI, M.; LAMPONTI, I.; FABBRI, E.; BROGNARA, E.; BIANCHI, N. 2012. Corilagin is a potent inhibitor of NF-kappaB activity and downregulates TNF-alpha induced expression of IL-8 gene in cystic fibrosis IB3-1 cells. *International Immunopharmacology*, v.13, p.308-315.

GAUTAM, R.; JACK, S.M. 2009. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews*, v.29, p.767-820.

GENÉ, E.; CALVET, X.; MORÓN, A.; IGLESIAS, M.L. 2009. Recommendations for the use of anti-inflammatory drugs and indications for

gastrointestinal protection in emergency departments. *Emergências*, v.21, p.295-300.

GUNAYDIN, M.; GUZEL, A.; ALACAM, H.; SALIS, O.; MURAT, N. 2012. The effect of curcumin on lung injuries in a rat model induced by aspirating gastrointestinal decontamination agents. *Journal of Pediatric Surgery*, v.47, p.1669-1676.

HA, S.K.; MOON, E.; JU, M.S.; KIM, D.H.; RYU, J.H.; OH, M.S. 2012. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology*, v.63, p.211-223.

HUANG, N.; RIZSHSKY, L.; HAUCK, C.; NIKOLAU, B.J.; MURPHY, P.A.; BIRT, D.F. 2011. Identification of anti-inflammatory constituents in *Hypericum perforatum* and *Hypericum gentianoides* extracts using RAW 264.7 mouse macrophages. *Phytochemistry*, v.72, p.2015-2023.

KARAMAN, M.; FIRINCI, F.; CILAKER, S.; UYSAL, P.; TUGYAN, K.; YILMAZ, O. 2012. Anti-inflammatory effects of curcumin in a murine model of chronic asthma. *Allergologia et Immunopathologia*, v.40, p.210-214.

KIM, D.C.; LEE, W.; BAE, J.S. 2011. Vascular anti-inflammatory effects of curcumin on HMGB1-mediated responses *in vitro*. *Inflammation Research*, v.60, p.1161-1168.

KOEBERLE, A.; WERZ, O. 2014. Multi-target approach for natural products in inflammation. *Drug Discovery Today*, v.19, p.1871–1882.

KULAC, M.; AKTAS, C.; TULUBAS, F.; UYGUR, R.; KANTER, M.; ERBOGA, M. 2013. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *Journal of Molecular Histology*, v.44, p.83-90.

- Lin, C.Y.; e Yin, M.C. 2012. Renal protective effects of extracts from guava fruit (*Psidium guajava* L.) in diabetic mice. *Plant Foods for Human Nutrition*, v.67, p.303-308.
- LIU, K.; SHEN, L.; WANG, J.; DONG, G.; WU, H.; SHAO, H. 2012. The preventative role of curcumin on the lung inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass in rats. *Journal of Surgical Research*, v.174, p.73-82.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. (org.) 2002. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Instituto Plantarum, Nova Odessa, 544 p.
- MADHU, K.; CHANDA, K.; SAJI, M.J. 2013. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, v.21, p.129-136.
- MANTOVANI, A.; PIEROTTI, M.A. 2008. Cancer and inflammation: A complex relationship. *Cancer Letters*, v.267, p.180–181.
- MEDZHITOV, R. 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v.454, p.428–435.
- MEGRAJ, K.V.K.; RAJU, K.; BALARAMAN, R.; MEENAKSHISUNDARAM, K. 2011. Biological activities of some Indian medicinal plants. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, v.1, p.12-44.
- MENDES, A. 2001. Avaliação em larga escala do diclofenaco colestiramina em lesões traumáticas agudas. *Revista Brasileira de Botânica*, v.58, p.249-256.
- MORPHY, R.; RANKOVIC, Z. 2005. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.48, p.6523–6543.
- MOTA, M.L.; THOMAS, G.; BARBOSA FILHO, J.M. 1985. Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. *Journal of Ethnopharmacology*, v.13, p.289-300.
- NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. 2012. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, v.75, p.311-335.
- NOGUEIRA, N.P.; REIS, P.A.; LARANJA, G.A.; PINTO, A.C.; AIUB, C.A.; FELZENSZWALB, I. 2011. *In vitro* and *in vivo* toxicological evaluation of extract and fractions from *Baccharis trimera* with anti-inflammatory activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v.138, p.513-522.
- OLIVERA, A.; MOORE, T.W.; HU, F.; BROWN, A.P.; SUN, A.; LIOTTA, D.C. 2012. Inhibition of the NF-κB signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *International Immunopharmacology*, v.12, p.368-377.
- PAN, Y.; ZHU, G.; WANG, Y.; CAI, L.; CAI, Y.; HU, J. 2013. Attenuation of high-glucose-induced inflammatory response by a novel curcumin derivative B06 contributes to its protection from diabetic pathogenic changes in rat kidney and heart. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v.24, p.146-155.
- PEREIRA, L. DE P.; DA SILVA, R.O.; BRINGEL, P.H.; DA SILVA, K.E.; ASSREUY, A.M.; PEREIRA, M.G. 2012. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: potential anti-inflammatory usage. *Journal of Ethnopharmacology*, v.139, p.642-648.
- PIRBALOUTI, A.G.; AZIZIII, S.; KOOHPAYEH, A. 2011. Healing potential of Iranian traditional medicinal plants on burn wounds in alloxan-induced diabetic rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.22, p.397-403.

- PIMENTEL, S.P.; BARRELLA, G.E.; CASARIN, R.C.V.; CIRANO, F.R.; CASATI, M.Z.; FOGGIO, M.A. 2012. Protective effect of topical *Cordia verbenacea* in a rat periodontitis model: immune-inflammatory, antibacterial and morphometric assays. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.12, p.224.
- PLENGSURIYAKARN, T.; VIYANANT, V.; EURSITTHICHAI, V.; PICHA, P.; KUPRADINUN, P.; ITHARAT, A. 2012. Anticancer activities against cholangiocarcinoma, toxicity and pharmacological activities of Thai medicinal plants in animal models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v.12, p.23.
- PREETHI, K.C.; KUTTAN, G.; KUTTAN, R. 2009. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action. *Indian Journal of Experimental Biology*, v.47, p.113-120.
- PRUDENTE, A.S.; LODDI, A.M.; DUARTE, M.R.; SANTOS, A.R.; POCHAPSKI, M.T.; PIZZOLATTI, M.G. 2013. Pre-clinical anti-inflammatory aspects of a cuisine and medicinal millennial herb: *Malva sylvestris* L. *Food Chemistry of Toxicology*, v.58, p.324-331.
- RAMADAN, G.; AL-KAHTANI, M.A.; EL-SAYED, W.M. 2011. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of *Curcuma longa* (turmeric) versus *Zingiber officinale* (ginger) rhizomes in rat adjuvant-induced arthritis. *Inflammation*, v.34, p.291-301.
- RAMOS, G.P.; APEL, M.A.; DE MORAIS, C.B.; CEOLATO, P.C.; SCHAPOVAL, E.E.S.; DALL'AGNOL, M. 2011. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of red clover *Trifolium pratense* dry extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.22, p.176-180.
- RANA, C.; VAISH, V.; PIPLANI, H.; NEHRU, B.; SANYAL, S.N. 2012. Nuclear factor-kb is expressed in early colon cancer and its down-regulation by curcumin and diclofenac is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, v.2, p.228-238.
- ROJAS-DURAN, R.; GONZÁLEZ-ASPAJO, G.; RUIZ-MARTEL, C.; BOURDY, G.; DOROTEO-ORTEGA, V.H.; ALBAN-CASTILLO, J. 2012. Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. *Journal of Ethnopharmacology*, v.143, p.801-804.
- ROSILLO, M.A.; SÁNCHEZ-HIDALGO, M.; CÁRDENO, A.; APARICIO-SOTO, M.; SÁNCHEZ-FIDALGO, S.; VILLEGAS, I. 2012. Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats. *Pharmacological Research*, v.66, p.235-242.
- SATOSKAR, R.R.; SHAH, S.J.; SHENOY, S.G. 1986. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, v.24, p.651-654.
- SCHMIDT, C.; GOETTERT, M.; FRONZA, M.; GELLER, F.; LUIK, S.; FLORES, E. 2009. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, v.122, p.523-532.
- SERTIÉ, J.A.; WOISKY, R.G.; WIEZEL, G.; RODRIGUES, M. 2005. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. *Phytomedicine*, v.12, p.338-344.

- SINNATHAMBIA, A.; MALIA, S.M.; KAPASEA, C.U.; BODHANKARA, S.L.; MAHADIKB, K.R. 2011. Anti-arthritic activity of standardized extract of *Phyllanthus amarus* in Freund's complete adjuvant induced arthritis. *Biomedicine & Aging Pathology*, v.1, p.185–190.
- SITÔNIO, M.M.; CARVALHO JÚNIOR, C.H.; CAMPOS, I.DE A.; SILVA, J.B.; LIMA, M.DO C.; GÓES, A.J. 2013. Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-naphthol[1,2-b]pyran-5,6-dione (β -lapachone). *Inflammation Research*, v.62, p.107-113.
- SMITH, R.J. 2005. Therapies for rheumatoid arthritis: Hope springs eternal. *Drug Discovery Today*, v.10, p.1598–1606.
- SPARG, S.; LIGHT, M.; VAN STADEN, J. 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*, v.94, p.219-243.
- SRIVASTAVA, R.; SRIMAL, R.C. 1985. Modification of certain inflammation induced biochemical changes by curcumin. *Indian Journal of Medical Research*, v.81, p.215-223.
- STABLES, M.L.; GILROY, D.W. 2011. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Progress in Lipid Research*, v.50, p.35–51.
- SUO, M.; ISAO, H.; KATO, H.; TAKANO, F.; OHTA, T. 2012. Anti-inflammatory constituents from *Tabebuia avellanedae*. *Fitoterapia*, v.83, p.1484–1488.
- TAKAKI, I.; BERSANI-AMADO, L.E.; VENDRUSCOLO, A.; SARTORETTO, S.M.; DINIZ, S.P.; BERSANI-AMADO, C.A.; CUMAN, R.K. 2008. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *Journal of Medicinal Food*, v.11, p.741-746.
- TEIXEIRA, C.F.P.; LANDUCCI, E.C.T.; ANTUNES, E.; CHACUR, M.; CURY, Y. 2003. Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A2. *Toxicon*, v.42, p.947–962.
- TIWARI, V.; CHOPRA, K. 2012. Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol. *Psychopharmacology*, v.224, p.519-535.
- TU, C.T.; YAO, Q.Y.; XU, B.L.; ZHANG, S.C. 2013. Curcumin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting the cytoplasmic translocation and expression of high mobility group box 1. *Inflammation*, v.36, p.206-215.
- UEKI, M.; UENO, M.; MORISHITA, J.; MAEKAWA, N. 2013. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v.115, p.547-551.
- VAN BREEMEN, R.B.; TAO, Y.; LI, W. 2011. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia*, v.82, p.38-43.
- VODOVOTZ, Y.; CSETE, M.; BARTELS, J.; CHANG, S.; AN, G. 2008. Translational systems biology of inflammation. *PLoS Computational Biology*, v.4, p.1–6.
- WAN, D.; LIU, Y.; LI, W.; LIU, H. 2004. Separation methods for antibacterial and antirheumatismal agents in plant medicines. *Journal of Chromatography B*, v.812, p.101-117.
- WOOLF, A.D.; PFLEGER, B. 2003. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, v.81, p.646–656.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cuidados de Saúde Primários: Agora mais do que nunca. Geneva, 2008. 156p. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2008/whr08_pr.pdf> Acesso em: fev. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The top 10 causes of death. The 10 leading causes of death in the world 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>> Acesso em: mar. 2015.

ZAIDI, S.F.; MUHAMMAD, J.S.; SHAHRYAR, S.; USMANGHANI, K.; GILANI, A.H.; JAFRI, W. 2012. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, v.141, p.403-410.

ZHONG, F.; CHEN, H.; JIN, Y.; GUO, S.; WANG, W.; CHEN, N. 2013. Analysis of the gene expression profile of curcumin-treated kidney on endotoxin-induced renal inflammation. *Inflammation*, v.36, p.80-93.