

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
KATHARINE AUGUSTO DA SILVA MONTEIRO

**Evidências farmacológicas sobre plantas medicinais para o tratamento de
artrite reumatoide e osteoartrite (artrose)**

RIO DE JANEIRO

Katharine Augusto da Silva Monteiro

Evidências farmacológicas sobre plantas medicinais para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite (artrose)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Clemente Baratto

Rio De Janeiro

2022

RESUMO

MONTEIRO, Katharine Augusto da Silva. Fitoterapia baseada em evidências: uso de plantas medicinais para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite (artrose). 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Com o aumento da prevalência das doenças reumáticas, a artrite reumatoide (AR) e a osteoartrite (OA) vêm se tornando cada vez mais enfermidades de grande impacto social por acarretar fortes dores que acabam por ocasionar deformidades, resultando em incapacidade para atividades rotineiras e laborais. O tratamento com plantas medicinais vem se fortalecendo ao longo dos anos por possuir opções variadas para diversas patologias, tendo sido institucionalizada no SUS através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS). Entretanto, é comum vermos pessoas utilizando plantas medicinais de maneira equivocada, muitas vezes sem nenhuma evidência científica de eficácia, negligenciando seus efeitos adversos e suas contraindicações. O uso muitas vezes baseia-se por indicações de terceiros ou por propagandas enganosas e até mesmo fake news disseminadas nas redes sociais, partindo-se da premissa errônea de que as plantas são recursos naturais e tudo o que é derivado da natureza não traz malefícios à saúde. A partir disso, foram selecionadas algumas plantas *Miconia albicans*, *Varronia curassavica*, *Uncaria tomentosa*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, e com levantamento bibliográfico englobando ensaios *in vitro*, clínicos e *in vivo* foram encontrados resultados interessantes sobre a ação dessas plantas na artrite reumatoide e osteoartrite. Alguns artigos reforçam seus efeitos positivos como anti-inflamatório, antiartrítico e analgésico, porém, como o mecanismo ainda não é elucidado, mais estudos são necessários, principalmente clínicos, para se chegar a uma melhor conclusão. Essa revisão bibliográfica poderá contribuir e alertar pacientes que buscam esses produtos para tratamento de artrite e artrose, bem como servir como material de consulta atualizado para aluno e pesquisadores.

Palavras-chave: *Miconia albicans*. *Varronia curassavica*. *Uncaria tomentosa*. *Harpagophytum procumbens*. *Hypericum perforatum*.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus e aos meus pais Ana Paula e José Monteiro. Agradeço por terem me dado forças, estrutura, suporte e conhecimento para chegar até aqui, foram fundamentais durante essa trajetória. Agradeço por todo amor, paciência, carinho e por terem dado o suporte necessário para estudar na UFRJ.

Ao professor Leopoldo Clemente Baratto, por prontamente ter aceitado ser meu orientador e por toda a paciência e auxílio na elaboração deste trabalho ao longo dos últimos anos.

Aos colegas de graduação por todo o suporte, conhecimento e diversão ao longo da graduação. Perdemos algumas noites de sono, sofremos com as matérias e rotina cansativa mas tivemos incríveis momentos de diversão, fomos às festas, demos risadas e compartilhamos momentos incríveis. Em especial a Ester Prado, Alipio Neto, Carolina Jardim, Thaisa Rocha, Sara Dias, Nathalya Andrade, Isis Vianna e Thaina Lopes.

“Isso de querer ser exatamente aquilo que a gente é ainda vai nos levar além”

- Paulo Leminski

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Progressão da osteoartrite inicial <i>versus</i> osteoartrite avançada.....	11
Figura 2 – Principais articulações acometidas pela osteoartrite.....	12
Figura 3 – Manejo inicial para o tratamento da osteoartrite.....	13
Figura 4 – <i>Varronia curassavica</i> na natureza.....	18
Figura 5 – α -humuleno.....	18
Figura 6 – Medicamento fitoterápico à base de <i>Varronia curassavica</i> (ACHEFLAN®).....	19
Figura 7 – Harpagosídeo.....	20
Figura 8 – <i>Harpagophytum procumbens</i> na natureza.....	21
Figura 9 – <i>Hypericum perforatum</i> na natureza.....	23
Figura 10 – Hipericina e Astilbina.....	24
Figura 11 – <i>Miconia albicans</i> na natureza.....	24
Figura 12 – Estrutura molecular de metabólitos secundários isolados da espécie <i>Miconia albicans</i>	25
Figura 13 – <i>Uncaria tomentosa</i> na natureza.....	26
Figura 14 – Estrutura molecular da mitrafilina.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTS5	ADAM Metalopeptidase com Trombospondina Tipo 1 Motivo 5
AP-1	Proteína ativadora 1
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
FLSs	Fibroblastos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HAQ	Questionario de Avaliação da Saúde
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular-1
IFN γ	Interferon-gama
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
I κ B	I κ B kinase
LPS	Lipopolissacarídeo
MAPK	MAP Quinase
MCP-1	Proteína Quimioatraente de Monócitos-1
MMPs	Metaloproteinase Matriz
MPO	Mieloperoxidase
mRNA	RNA Mensageiro
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido nítrico
PAF	Fator Ativador de Plaquetas
PAI-1	Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio
PEG2	Prostaglandina E2
PSGL-1	Ligante-1 da glicoproteína P-selectina
ROS	Espécie Reativa de Oxigênio
SN50	Inibidor NF- κ B
SOX9	Fator de transcrição SOX-9
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
VASP	Variação da Escala Visual Analógica de Dor
VCAM-1	Proteína 1 de Adesão Celular Vascular

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Palavras estabelecidas para pesquisa bibliográfica.....	30
Quadro 2 – Resultado do levantamento bibliográfico.....	31
Quadro 3 – Principais dados sobre <i>Varronia curassavica</i>	33
Quadro 4 – Principais dados sobre <i>Harpahophytum procumbens</i>	37
Quadro 5 – Principais dados sobre <i>Hypericum perforatum</i>	47
Quadro 6 – Principais dados sobre <i>Miconia albicans</i>	50
Quadro 7 – Principais dados sobre a planta <i>Uncaria tomentosa</i>	54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Osteoartrite.....	10
1.2	Artrite Reumatoide.....	13
1.3	Plantas medicinais utilizadas para o tratamento da artrite reumatoide e osteoartrose.....	17
1.3.1	Erva-baleeira (<i>Varronia curassavica</i> Jacq., Boraginaceae).....	17
1.3.2	Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae).....	19
1.3.3	Erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i> L., Hypericaceae).....	22
1.3.4	Canela-de-velho (<i>Miconia albicans</i> (Sw.) Steud., Melastomataceae).....	24
1.3.5	Unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i> Willd. Ex Schult. DC (Rubiaceae).....	25
2	OBJETIVO.....	28
3	METODOLOGIA.....	29
4	RESULTADOS.....	31
4.1	Erva-baleeira (<i>Varronia curassavica</i> Jacq., Boraginaceae).....	33
4.2	Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae).....	36
4.3	Erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i> L., Hypericaceae).....	47
4.4	Canela-de-velho (<i>Miconia albicans</i> (Sw.) Steud., Melastomataceae).....	50
4.5	Unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i> Willd. Ex Schult. DC (Rubiaceae).....	53
5	DISCUSSÃO.....	61
6	CONCLUSÃO.....	71
7	REFERÊNCIAS.....	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Osteoartrite

A osteoartrite (OA) é hoje uma das doenças crônicas mais frequentes na população brasileira e, com o aumento da expectativa de vida, é esperado que a sua prevalência e incidência sejam cada vez maiores. É ainda uma condição progressiva que leva à perda de qualidade de vida e declínio funcional, com relevantes perdas para a saúde e sociedade (Pereira *et al.*, 2015), sendo a segunda maior causa de incapacidade laborativa. A osteoartrite (OA) perde somente para doenças cardíacas isquêmicas em homens com mais de 50 anos (Myers *et al.*, 2010). Sendo também a doença reumática mais prevalente entre indivíduos com mais de 65 anos de idade (Coimbra *et al.*, 2004). Em 2017, mais de 300 milhões de casos de OA de joelho e quadril foram relatados em todo o mundo e a estimativa é que a prevalência seja cada vez maior no futuro, principalmente entre as mulheres (Farpour *et al.*, 2021).

Como a OA se faz presente em um longo período da vida de um paciente, é provável que seu tratamento englobe diversas intervenções farmacêuticas e não farmacêuticas, muitas vezes em combinação (Kolasinski *et al.*, 2020).

Diversos fatores são associados a um maior risco de progressão da OA: envelhecimento populacional, sobrepeso, fatores genéticos e biomecânicos, lesão prévia, fraqueza muscular, trabalho insalubre e que demandem esforço da articulação. (De Rosis *et al.*, 2010). O processo não é apenas mecânico, também está relacionado às vias inflamatórias (Rezende *et al.*, 2013). A figura 1 ilustra o avanço da OA em pacientes em estágio inicial e avançado comparado a um paciente normal. O mesmo acontece para músculos, tendões e ligamentos que envolvem as articulações. A deterioração progressiva da cartilagem resulta na dificuldade da realização de atividades diárias do paciente. As dores são originadas no osso abaixo da cartilagem, que é rico em nervos, ou nos músculos, tendões e ligamentos, que possuem diversas terminações nervosas (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011).

Estudos recentes apontam a obesidade como fator de predisposição para OA de joelho (Sartori-Cintra *et al.*, 2014). A associação entre Índice de Massa Corporal

(IMC) e osteoartrite de joelho é interessante pela sobrecarga articular e pela relação com o ambiente metabólico inflamatório encontrado na obesidade. As citocinas associadas ao tecido adiposo podem influenciar a OA de joelho pela degradação direta da articulação por processos inflamatórios locais (Rezende *et al.*, 2013).

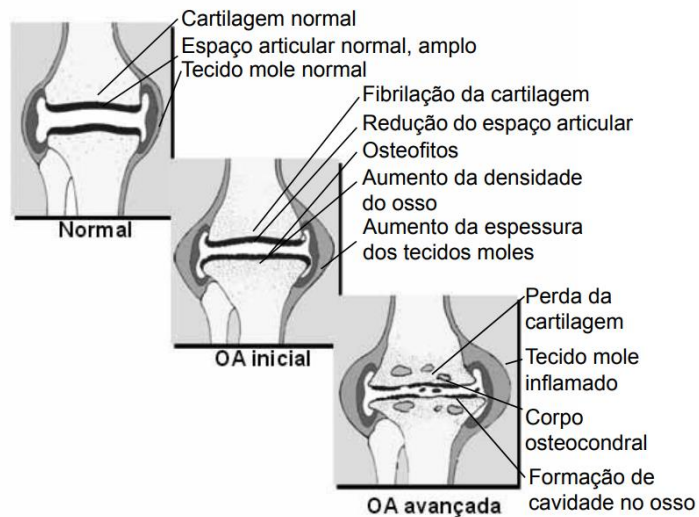


Figura 1. Progressão da osteoartrite inicial *versus* osteoartrite avançada comparada a paciente considerado normal – sem a condição (Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011).

Clinicamente, a OA se caracteriza por dores, crepitações, sensibilidade e rigidez nas articulações bem como restrições de movimentos, podendo ainda causar derrame articular e variáveis graus de inflamação (Pereira *et al.*, 2015). Doenças inflamatórias são caracterizadas pela produção excessiva de radicais livres, espécies reativas de nitrogênio, como citocinas TNF- α , IL-1, IL-6 (Holtmann e Resch, 1995).

Como mostra a figura 2, a OA pode se manifestar de diversas formas no paciente, acometendo principalmente as mãos, coluna, joelhos e quadril.

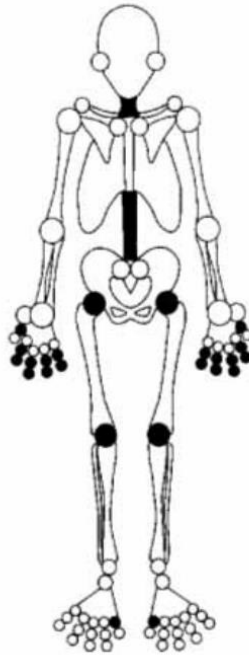


Figura 2. Principais articulações acometidas pela osteoartrite (Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011).

Não existe uma cura para a doença, existem manejos para o alívio da dor (Myers *et al.*, 2010), que podem proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente. Sociedades recomendam a prática de exercícios físicos, de preferência, dentro da água e mudança nos hábitos diários, bem como de exercícios aeróbicos de baixo impacto visando fortalecer os músculos em volta das articulações, alongamento, e perda de peso (Coimbra *et al.*, 2004). Christensen, Astrup e Bliddal, (2005) demonstraram que redução de 10% do peso proporciona melhora funcional de 28%.

Órteses, como muletas e bengalas também são comumente utilizadas, por descarregar a articulação, melhorar a estabilidade e facilitar a rotina do paciente. Um estudo demonstrou que o uso de bengala reduz a dor e melhora a qualidade de vida do paciente. É recomendado também o uso de calçados específicos para diminuição do impacto e bandagens para realinhamento e redução do estresse nas articulações (Negrini *et al.*, 2014).

Como demonstrado na figura 3, o tratamento farmacológico recomendado para o manejo inicial de pacientes com osteoartrite é feito a base de paracetamol e anti-inflamatórios não esteroidais tópicos, tramadol, injeções intra-articulares de corticoesteroides, glucosamina, sulfato de condroitina e outros suplementos nutricionais. Injeções intra-articulares de hialuronato, duloxetina e uso de opioides são

recomendados em pacientes com resposta inadequada à terapia inicial. Procedimentos cirúrgicos são aconselhados em pacientes com um longo curso da doença e/ou dor intratável ou incapacidade com métodos não cirúrgicos. Opções cirúrgicas incluem lavagem/desbridamento, correção osteotomia e artroplastia (Zhang *et al.*, 2005).

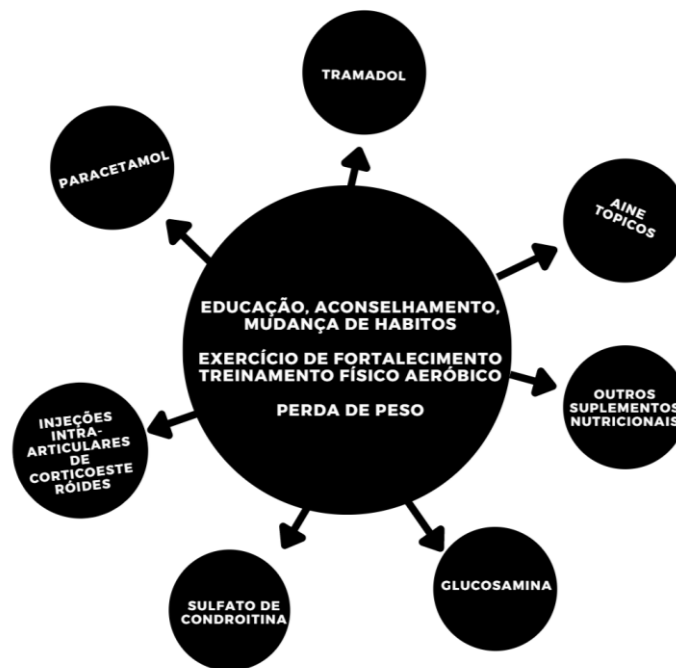


Figura 3. Manejo inicial para o tratamento da osteoartrite (Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*, 2005).

1.2 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica de origem ainda desconhecida cujas características são definidas por inflamação do tecido articular e hiperplasia sinovial com proliferação de sinoviócitos análogos a fibroblastos (FLSs), ocasionalmente levando à destruição cartilaginosa e óssea, e acomete duas vezes mais as mulheres que os homens. Apesar de ter sua origem desconhecida, predisposição genética, exposição à fatores ambientais e infecções são relacionados.

Infecções periodontais podem ocasionar o aparecimento da AR e pessoas que fumam também têm um risco grande de desenvolver a doença futuramente.

Exposição à sílica e fatores hormonais também estão correlacionados, o que explica o maior acometimento nas mulheres (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011).

Seu início geralmente se dá entre os 30 e 40 anos e a incidência é maior com o passar dos anos. Os sintomas mais recorrentes são: dor, edema, rigidez, rubor e calor nas articulações do corpo, principalmente nas mãos e punhos, evoluindo progressivamente para articulações mais centrais e maiores: ombro, tornozelo, joelho, cotovelo e quadril. Sua evolução é progressiva e causa a ruptura/afrouxamento de tendões e erosões articulares. Exames complementares de sangue e de imagem podem ser usados para o diagnóstico da AR junto à exames que meçam atividade inflamatória, o fator reumatoide, o anticorpo antipeptídeos citrulinados cíclicos, radiografias das articulações acometidas e, eventualmente, ultrassonografia ou ressonância das articulações (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2022).

Os mecanismos patogênicos da AR não são totalmente esclarecidos, mas os FLSs ativados são levados em consideração como papel fundamental no início e perpetuação da inflamação articular destrutiva (Jin *et al.*, 2016).

As intervenções farmacológicas podem variar de acordo com a evolução, estágio e gravidade da doença, devendo ser mais incisivo de acordo com a gravidade da doença. Para o controle da AR, deve-se considerar a autoimunidade exacerbada e redução da inflamação e consequências para as articulações. São conhecidos como medicamentos antirreumáticos modificadores e controladores da doença, podem ser sintéticos ou fabricados por engenharia biológica. São, portanto, medicamentos de ação lenta e podem demorar para começar a demonstrar resultados. Antes do uso de medicamentos específicos, os anti-inflamatórios são a base do tratamento, seguidos por corticoides nas fases agudas. Para o paciente seguir com suas rotinas e atividades do dia a dia, ainda é recomendado que façam fisioterapia e terapia ocupacional. Terapias alternativas incluem meditação, acupuntura, massagem, quiropraxia, homeopatia, dieta, etc. Muitas vezes são seguidas sem comprovação de eficácia e segurança, não sendo possível afirmar seus benefícios para esses pacientes (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2022).

Plantas medicinais têm sido usadas por seres humanos desde tempos imemoriais. Muitos medicamentos são oriundos de vegetais e ainda temos muitas plantas sendo estudadas para determinação da eficácia terapêutica (Balunas e Kinghorn, 2005). O Brasil é conhecido como um dos países com a maior biodiversidade do planeta, tendo cerca de 20% do número total de espécies do mundo,

sendo o conhecimento sobre plantas medicinais muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos (Albuquerque *et al.*, 2007; Maciel *et al.*, 2002). O Brasil possui uma biodiversidade de 55.000 espécies de plantas, enquanto os Estados Unidos e o Canadá, apenas 700 espécies. Dentre as aproximadamente 250.000 espécies vegetais existentes no mundo, cerca de 50% possuem alguma propriedade farmacológica (Pereira e Lopes, 2006).

Para considerarmos uma planta medicinal, ela deve apresentar em seus órgãos substâncias que tenham finalidade terapêutica. Partes da planta como caule, raiz e folha podem prover esses ativos para serem empregados na obtenção de um medicamento (Oliveira e Lucena, 2015).

Em alguns casos, os medicamentos à base de plantas são combinados com a medicina convencional, especialmente quando os indivíduos sentem que os medicamentos prescritos não são eficazes (Nagata, 2011). Apesar disso, a maioria das informações etnobotânicas sobre fitoterapia e métodos de cura ainda não foram documentadas (Kipkore *et al.*, 2014). O tratamento com plantas medicinais vem sendo construído ao longo do tempo por trazer opções para tratamentos de diversas ordens. As plantas medicinais servem como fonte vital de novos compostos potencialmente úteis para o desenvolvimento de terapias eficazes (Al-Asmari *et al.*, 2014).

Estudos etnobotânicos são de extrema importância, haja visto que o território apresenta uma flora muito rica, com apenas 0,4% quimicamente conhecida (Gottlieb *et al.*, 1998).

A etnofarmacologia é uma área da ciência na qual são estudadas as relações entre plantas, animais e sociedades humanas, do passado e atuais (Elisabetsky, 2003). Porém, o uso de muitas plantas pela medicina popular não é comprovado cientificamente para validar o uso dessas plantas como seguras e eficazes, sendo necessários estudos de comprovação da eficácia e segurança entre o uso tradicional e a farmacologia. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2014) através da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 26, 13 maio 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, o medicamento fitoterápico é um produto obtido de matéria-prima vegetal ativa, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é

proveniente de mais de uma espécie vegetal. O PTF, é aquele obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança é baseada por meio da tradicionalidade de uso e que seja caracterizado pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico são obtidos exclusivamente de matéria-prima vegetal, porém, o medicamento fitoterápico deve possuir estudos clínicos em humanos que comprovem sua segurança e eficácia, enquanto produtos tradicionais fitoterápicos possuem sua segurança e efetividade baseada em dados publicados na literatura técnico-científica que comprovem uso seguro pela população por período igual ou superior à 30 anos, além de dados adicionais extraídos de estudos sobre uso de produtos naturais, tais como ensaios *in vitro* ou em animais, não sendo necessários estudos clínicos em humanos para obter registro (ANVISA, 2014).

O uso tradicional de diversas plantas medicinais baseado em conhecimentos populares aliado à crença de que, por serem naturais, não causam reações adversas fizeram com que poucas plantas medicinais fossem avaliadas através de estudos pré-clínicos e clínicos, a fim de comprovar sua eficácia e segurança (Desmet, 2004). Diante do fato de que já é de conhecimento científico que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas (Hussain, 2009), é necessário o avanço de estudos que demonstrem suas atividades farmacológicas e que sejam mapeados os riscos e benefícios do uso dessas plantas.

Tendo em vista o amplo consumo de produtos de origem vegetal no Brasil e o crescente desenvolvimento de fitoterápicos como medicamentos em nível industrial, a aplicação de normas sobre a sua elaboração é importante (Toledo *et al.*, 2003). Segundo a ANVISA, para que a planta seja considerada medicinal, é necessário que esta apresente substância ou classes de substâncias responsáveis por ação terapêutica, podendo ser em toda planta ou partes desta (ANVISA, 2010). Desse modo, a presente revisão bibliográfica foi realizada a partir de pesquisas em bases de dados por artigos dos últimos 20 anos, com o objetivo de analisar a ação terapêutica sobre as plantas mais utilizadas popularmente para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide.

1.3 Plantas medicinais utilizadas para o tratamento da artrite reumatoide e osteoartrose

1.3.1 Erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq., Boraginaceae)

Dentre as diversas espécies usadas no tratamento da OA e AR, a erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq., Boraginaceae) (Sinônimo = *Cordia verbenacea* DC), (figura 4), é conhecida por suas propriedades cicatrizantes e anti-inflamatórias (Oliveira *et al.*, 2012).

A erva-baleeira também é conhecida popularmente por maria-milagrosa, salicina, maria-preta, catinga-preta, catinga-de-barrão. Como mostra a figura 4, apresenta-se por arbusto ereto, ramificado, aromático, medindo de 1,5 a 2,5m de altura. Suas folhas são simples e de coloração esverdeadas e margens dentadas, aromáticas de 5 a 9cm de comprimento. Possui flores brancas, pequenas e que dão origem a pequenos frutos de cor vermelho-escuro. Suas folhas são usadas em forma de tintura, maceradas em álcool – esse processo libera um forte odor do seu óleo essencial, que é o responsável pela ação medicinal. Seus constituintes químicos são o óleo essencial (com o ativo sesquiterpeno α -humuleno – figura 5) e os flavonoides (Sertie *et al.*, 1990).

A erva-baleeira é usada popularmente como anti-inflamatório, analgésico e anti-úlceras (Ventrella *et al.*, 2008). Sua administração pode ser interna, na forma de chás para a AR, reumatismo e problemas de coluna (Silva Jr. *et al.*, 1995). O Formulário Nacional de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (ANVISA, 2011) descreve o uso tópico das folhas da *Varronia Curassavica* como anti-inflamatório em forma de infusão como compressa ou em forma de pomada, tendo duas maneiras de administração descritas: tópica e oral (Brandão *et al.*, 2006).

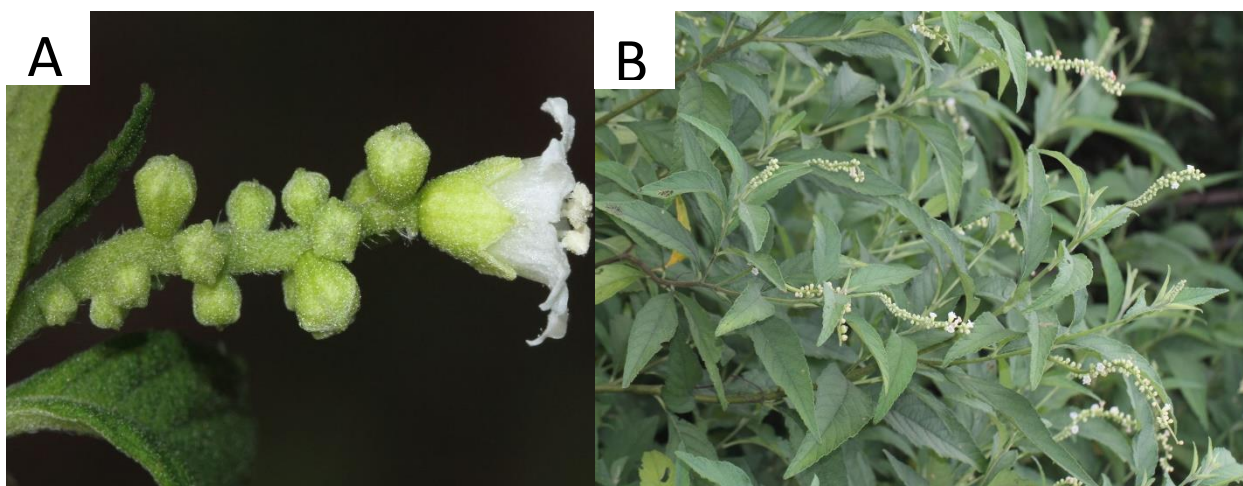


Figura 4. *Varronia curassavica*. A) Inflorescências da erva-baleeira. B) Parte da planta utilizada com finalidade terapêutica (Fonte: JAYASINGHE, Plants of the World).

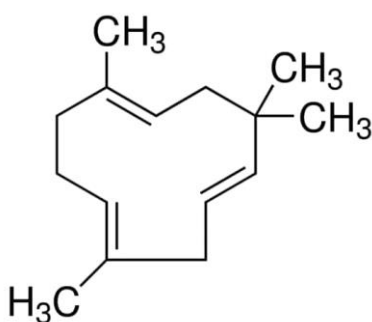


Figura 5. α-humuleno.

Em 2004, foi registrado o primeiro medicamento fitoterápico do Brasil, ACHEFLAN® (figura 6), utilizando folhas de *Varronia curassavica*, como obtenção do creme dermatológico para uso tópico do medicamento.



Figura 6. Medicamento fitoterápico ACHEFLAN®, usado para o tratamento de processos inflamatórios (ACHEFLAN®. [Bula]. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.. Disponível em: https://www.ache.com.br/arquivos/BU_ACHEFLAN-CREME_ACHE_JUL2012.pdf. Acesso em 16 abril. 2022.)

Acheflan é indicado para tratamento de tendinites, afecções musculoesqueléticas associadas à dor e inflamação, como dor miofascial, dorsalgia, lombalgia, em quadros inflamatórios dolorosos associados a traumas de membros, entorses e contusões. Foi realizado estudo clínico fase III, duplo-cego, randomizado, comparativo, que concluiu que o medicamento Acheflan obteve melhor eficácia no tratamento de contusões, entorses, trauma e lesões musculares comparado ao diclofenaco dietilamônio emulgel 1% (ACHEFLAN®. [Bula]. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Disponível em: https://www.ache.com.br/arquivos/BU_ACHEFLAN-CREME_ACHE_JUL2012.pdf. Acesso em 16 abril. 2022). Este produto foi lançado no mercado em 2005 e tem sido um dos medicamentos fitoterápicos mais comercializados (Dutra *et al.*, 2016).

1.3.2 Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae)

Popularmente conhecida como garra-do-diabo, é uma planta muito valorizada na medicina atual. Como demonstrado na figura 8, é uma planta rasteira, perene, com raiz medindo de 20 a 50cm de comprimento. Suas folhas são verde-acinzentadas e podem ser divididas irregularmente em diversos lobos. As flores tubulares são violetas, amarelas ou amarelas e violetas. É nativa de países do Sul da África (Namíbia).

O nome garra-do-diabo é oriundo de seus frutos, que são cobertos por pequenos relevos semelhantes à garras. O nome “*Harpagophytum*” vem do grego ‘harpago’, que significa ‘um gancho’ (Mills e Bone, 2000). *Harpagophytum procumbens* tem sido utilizada há séculos por povos indígenas para o tratamento de diversas condições. Tem sido usado como analgésico, tratamento para complicações de gravidez, pomada para alívio de doenças dermatológicas, administrada como infusão para tratamento de doenças do sangue, nas dores pós parto, dores associadas à dismenorreia e dores reumáticas e musculoesqueléticas de maneira geral (Tyler, 1993). Preparações na forma de unguentos são ainda usadas para feridas, furúnculos, entorses (Mills e Bone, 2000).

A parte usada medicinalmente são as raízes tuberosas secundárias, elas armazenam água para sobreviver às estações secas da região. As raízes são colhidas e posteriormente cortadas para uso terapêutico (Wegener, 2000). O epíteto específico *procumbens* significa prostrado, referindo-se aos caules rastejantes da planta (PLANTS OF THE WORLD, 2022). Os ativos da raiz tuberosa da garra-do-diabo são considerados os glicosídeos iridóides, compreendendo aproximadamente 3% do material vegetal total (Baghdikian *et al.*, 1997).

Possui em sua composição química iridoides glicosilados: harpagosídeo (éster do ácido cinâmico), procumbina, harpapágido e 8-p-cumaril harpagida (Haag-Berruier *et al.*, 1978). Constituintes adicionais incluem carboidratos (estaquiase, rafinose, monossacarídeos), flavonoides (kaempferol, luteolina), ácidos aromáticos (ácido cafeico, ácido clorogênico, ácido cinâmico), fitoesteróis (β -sitosterol, estigmasterol), triterpenos (ursólicos e ácido oléico), derivados de 2-fenil-etilo (acteosídeo, isoacteosido) e harpagoquinona (Burger *et al.*, 1987). O princípio ativo ainda é desconhecido, mas o harpagosídeo (figura 7) é designado como marcador.

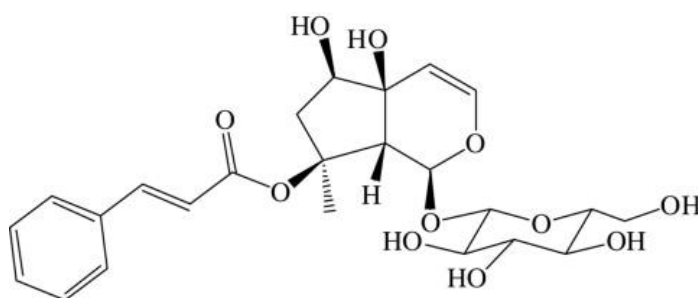


Figura 7. Harpagosídeo

Existem hoje dois medicamentos fitoterápicos comercializados utilizando a planta garra-do-diabo, um pela APSEN Farmacêutica (nome comercial ARPADOL®) e outro pela natulab (nome comercial Arpynflan®).

O primeiro é na forma de comprimidos revestidos de 400 mg cujo insumo ativo utilizado para a sua fabricação é o extrato seco de *Harpagophytum procumbens* DC. (ARPADOL®. [Bula]. São Paulo: Apsen Farmacêutica S/A. Disponível em: <https://www.apsen.com.br/bula/Arpadol/Bula-Arpadol-Profissional.pdf>. Acesso em 16 abril. 2022). O extrato possui 5% da substância harpagosídeo, principal responsável pelo seu efeito terapêutico, possuindo 20mg de harpagosídeo. (Anauate, Torres e Mello, 2009). Este medicamento é indicado no tratamento de quadros reumatológicos, tais como AR e OA, assim como no tratamento de dores lombares, dores musculares e demais dores que acometem os ossos e as articulações. Já o segundo utiliza 450 mg de extrato seco de raiz de *Harpagophytum procumbens*, com 4% de harpagosídeo (equivalente a 18 mg de harpagosídeo) por comprimido revestido (Arpynflan®. [Bula]. Santo Antonio de Jesus: Natulab Laboratório S.A. Disponível em: https://natulab.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Arpynflan-Bula_Paciente-1.pdf Acesso em 16 abril. 2022). Foi aprovado para comercialização pela ANVISA em 2013. É um medicamento fitoterápico anti-inflamatório recomendado para os quadros reumáticos acompanhados de dor (AR, OA e lombalgia) e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) (ANVISA, 2013).

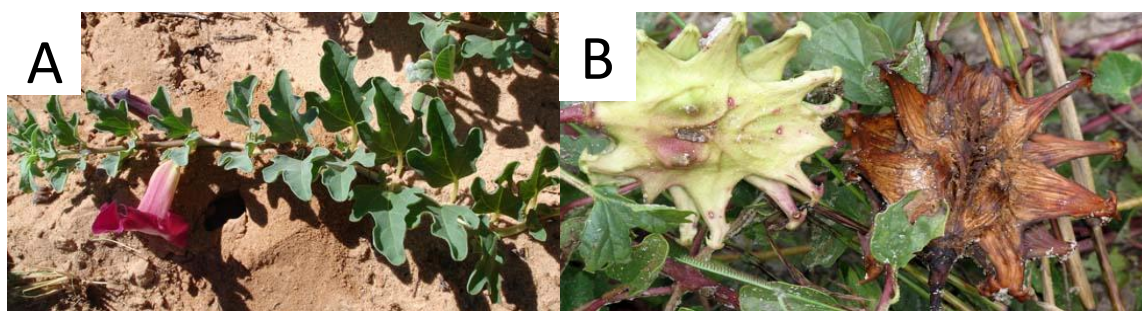


Figura 8. *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae. A) Planta na natureza. B) Parte da planta usada com finalidade terapêutica (Fonte: FARRINGTON, plants of the world).

1.3.3 Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae)

A erva-de-são-joão, também conhecida como hipericão ou hipérico. Como demonstrado na figura 9, é uma erva/arbusto perene que cresce 40 a 80m de altura com numerosos pares de ramos e flores amarelas, nativa da Europa e Ásia. Utilizada na medicina tradicional, é incluída no tratamento de icterícia, depressão, doenças hepáticas, cálculos na vesícula biliar, artrite reumatoide e outras condições inflamatórias (Al-Asmari *et al.*, 2014).

H. perforatum é correntemente usada como agente antidepressivo. Existem diversos estudos sobre espécies *Hypericum*, graças às atividades farmacológicas demonstradas dos componentes ativos isolados. Seus principais constituintes são: naftodiantronas, representadas principalmente por hipericina e pseudo-hipercina, derivados de floroglucinol, especialmente hiperforina, e flavonoides, como quercetina, quercitrina, hiperosídeo e rutina. A hiperforina pode ter contribuição para atividade antidepressiva enquanto os flavonoides podem ter atividade antidepressiva e antioxidante (Stojanovic, Dordevic e Smelcerovic, 2013). Para uso como antidepressivo, *H. perforatum* demonstrou inibir a recaptação de serotonina e foi relatado que é eficaz para depressão leve a moderada (Linde, Berner e Kriston, 2008).

A hiperforina demonstrou recentemente ser um componente antidepressivo importante no extrato de *Hypericum perforatum*. Estudos experimentais demonstraram sua atividade em diferentes modelos de depressão. A hiperforina demonstrou inibir, assim como os antidepressivos convencionais, a captação neuronal de serotonina, norepinefrina e dopamina. Entretanto, ela também inibe a captação de ácido gama-aminobutírico (GABA) e L-glutamato (Kubin *et al.*, 2005).

Apesar do seu uso popular, a erva-de-são-joão pode levar a uma síndrome serotoninérgica com disfunção autonômica, rigidez muscular e alteração de estado mental quando combinada com drogas que também aumentam as concentrações plasmáticas de serotonina (Wong e Townley, 2011), dados sobre o uso seguro dos constituintes da espécie são escassos. Uma vez que foram identificadas interações medicamentosas com erva-de-são-joão, é necessário investigar a segurança do uso da planta (Stojanovic, Dordevic e Smelcerovic, 2013). Várias interações clínicas significativas são descritas na literatura, incluindo varfarina, fenprocumona, ciclosporina, inibidores da protease do HIV, teofilina, digoxina e contraceptivos orais, resultando em diminuição da concentração ou efeito dos medicamentos. Essas

interações são, provavelmente graças à indução de isoenzimas do citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 e da proteína de transporte P-glicoproteína por constituintes da erva-de-são-jão (Henderson *et al.*, 2002).

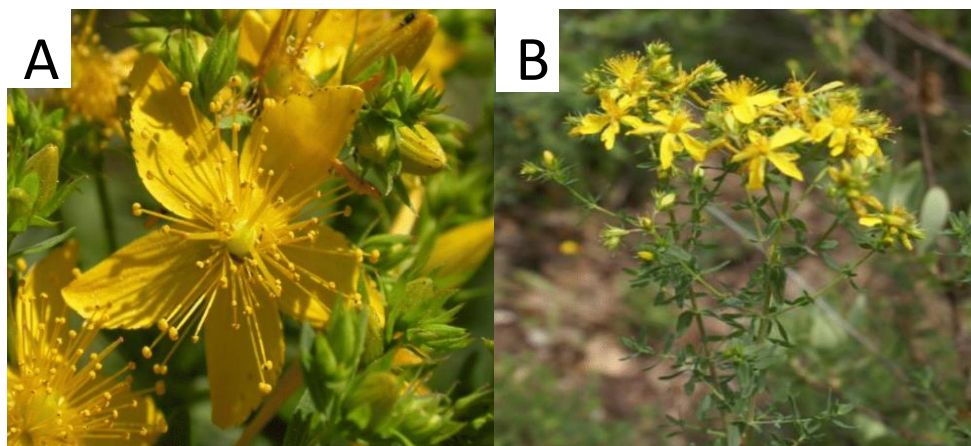


Figura 9. *Hypericum perforatum* L., Hypericaceae A) Flor de erva-de-são-jão. B) Planta na natureza (Fonte: FARRINGTON, plants of the world).

Hypericum perforatum vem sendo trabalhada ao longo dos anos como agente antidepressivo, antiviral, antimicrobiano, anti-inflamatório e cicatrizante. Os estudos das espécies vêm aumentando ao longo dos anos, graças aos importantes componentes ativos isolados da *H. perforatum* (Santos *et al.*, 1999). É bem conhecida por sua atividade antidepressiva inibidora da recaptação de seretonina e foi relatado recentemente que serve também para o tratamento da depressão leve a moderada (Linde, Berner e Kriston, 2008).

A longo prazo, o *H. perforatum* é usado para o reumatismo, hemorroidas, neuralgia, picada de cobra, entorses, dor e transtornos de humor (Upton, 1997). Também é usado para atividades espasmolíticas, estimulantes, hipotensoras e antibacterianas (Chopra *et al.*, 1956), como aromatizante em alimentos e bebidas alcoólicas (Meral e Karabay, 2002) para preparar licores, principalmente digestivos e bitters tônicos (Maskovic *et al.*, 2011).

A hipericina (figura 10) é um dos principais ativos das espécies *Hypericum*. O mecanismo na atividade anti-inflamatória de *H. perforatum* e em outras espécies ainda não é conhecido. Sun *et al.* (2021) descreve a astilbina como o principal componente ativo de *Hypericum perforatum*.

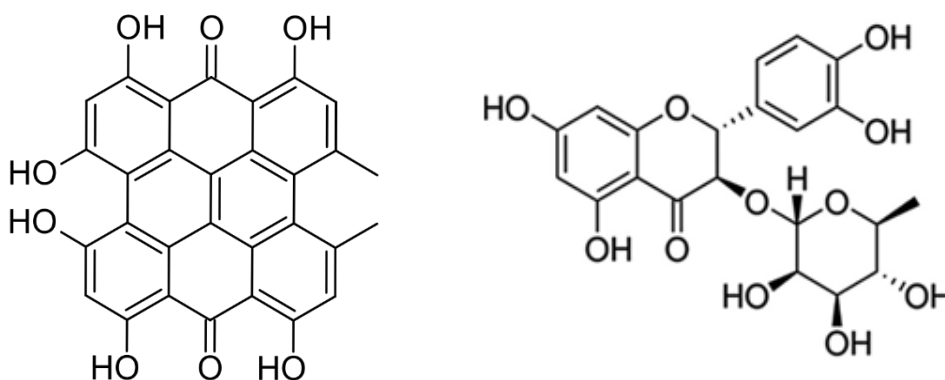


Figura 10. Hipericina, à esquerda e Astilbina à direita.

1.3.4 Canela-de-velho (*Miconia albicans* (Sw.) Steud., Melastomataceae)

A *Miconia albicans*, popularmente conhecida como “canela-de-velho”, “folha-branca”, “pau-de-tucano”, está presente em diversos países (Arjona *et al.*, 2007). Encontrada em florestas tropicais e savanas, como demonstra a figura 11, é um arbusto que pode atingir de 1 a 4m, com sementes que possuem cotilédones foliáceos. Apresenta folhas simples, discolores, opostas, com nervuras secundárias e margem dentada. Apresenta frutos rosados, em forma de baga (Oliveira e Mota, 2015; Allenspach e Dias., 2012). É popularmente usada para o tratamento de OA, AR, dores nas articulações e anti-inflamatório para distúrbios intestinais (Allenspach *et al.*, 2012; Reis, 2005). É também usada para purificação do sangue, tanto interna quanto externamente (Oliveira e Mota, 2015; Allenspach e Dias., 2012).

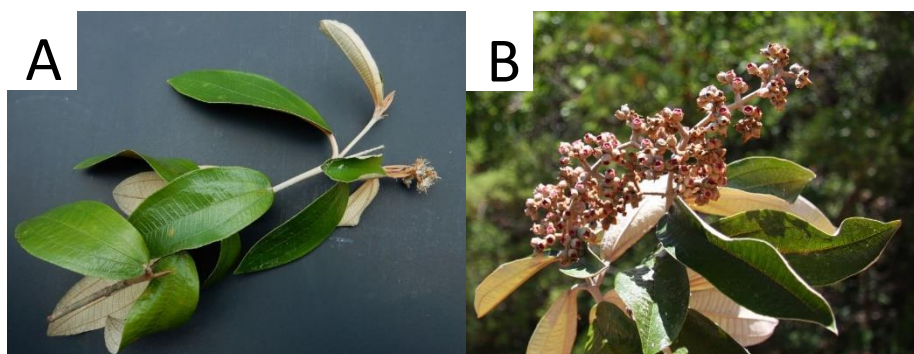


Figura 11. *Miconia albicans* (Sw.) Steud., Melastomataceae A) Canela-de-velho encontrada no México. B) Planta na natureza (Fonte: PLANTS OF THE WORLD).

Em fevereiro de 2017, a ANVISA proibiu, através da resolução RE nº 400 de 16 de fevereiro de 2017, a fabricação, distribuição e comercialização do produto “canela-de-velho” por não possuir registro, cadastro ou notificação na agência. O produto tinha *Miconia albicans* em sua formulação mas não fornecia informações sobre qual parte da planta era usado (ANVISA, 2017).

Como apresentado na figura 12, seus principais constituintes químicos são flavonoides e triterpenos (ácido ursólico e oleanólico), os quais estavam presentes no extrato bruto (Moreira, 2013).

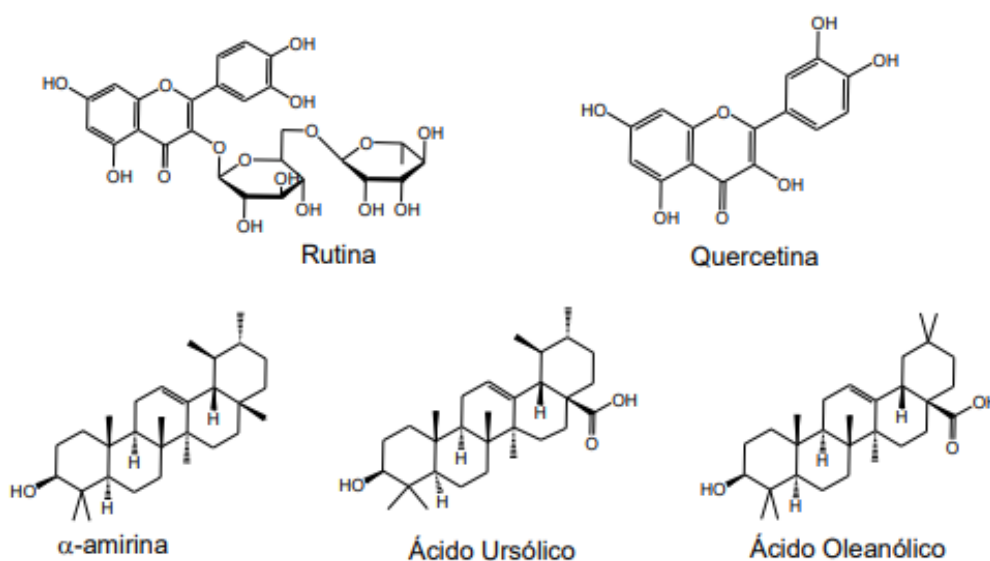


Figura 12. Metabólitos secundários isolados da espécie *M. albicans*

Está em diversos países, mas ainda existem poucos artigos na literatura que trazem o nome popularmente usado como canela-de-velho (Arjona *et al.*, 2007). O chá das folhas e pomadas de *M. albicans* são amplamente usados pela população para o tratamento de dores articulares. Entretanto, ainda existem dúvidas sobre a segurança e eficácia de seu uso.

1.3.5 Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. Ex Schult. DC (Rubiaceae)

Como demonstrado na figura 13, por conta de seus espinhos, *Uncaria tomentosa* é popularmente conhecida por “unha-de-gato” e é uma videira típica da Amazônia amplamente utilizada no tratamento de doenças inflamatórias (Sandoval *et*

al., 2002). De acordo com Robbrecht (1998), o gênero *Uncaria* se divide em duas espécies, *U. guianensis* (Aubl.) Gmel e *U. tomentosa* (Willd.) DC, sendo *U. tomentosa* a mais usada e estudada em virtude de sua composição química e farmacológica. São usadas há pelo menos dois mil anos na medicina tradicional da América do Sul por suas propriedades anti-inflamatórias, e no tratamento de doenças como câncer, gastrite, reumatismo, OA, AR e afecções epidérmicas (Sandoval *et al.*, 2002). As espécies vêm sendo ameaçadas por conta de coleta indevida. Tradicionalmente, são usadas as folhas, casca e raiz dessas plantas, variando de acordo com a patologia em questão. Em processos inflamatórios, extratos alcoólicos são mais utilizados. Cápsulas e drágeas são usadas de forma generalizada no mercado.



Figura 13. *Uncaria tomentosa* Willd. Ex Schult. DC, Rubiaceae. Planta na natureza (Fonte: Alkimystika, revista Fitos FIOCRUZ 2022).

As espécies do gênero *Uncaria* se apresentam como arbustos trepadores com folhas simples e opostas, com par de estípula interpeciolares com flores em capítulos densos e globosos (Steyermark, 1974; Gentry, 1993; Boom e Delprete, 1994; Rea, 1995; Zevallos *et al.*, 2000).

U. tomentosa é composta principalmente por três frações bioativas: polifenóis, derivados triterpênicos e alcaloides (Laus, 2004; Heitzman *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2015). As espécies do gênero *Uncaria* acumulam alcaloides indólicos, conhecidos como os principais marcadores químicos de Rubiaceae. A casca da unha-de-gato contempla seus principais compostos bioativos conhecidos: alcaloides oxindólicos, principalmente tetracíclicos e alcaloides oxindólicos pentacíclicos; glicosídeos de ácido quinóico e polifenóis, como ácidos fenólicos, flavonoides e proantocianidinas

(Peñaloza, *et al.* 2015). Um de seus principais ativos é a mitrafilina (Figura 14), este ativo foi isolado e avaliado por Rojas-Duran *et al.* em 2012, resultando em modulação de citocinas, fornecendo menos sinais inflamatórios.

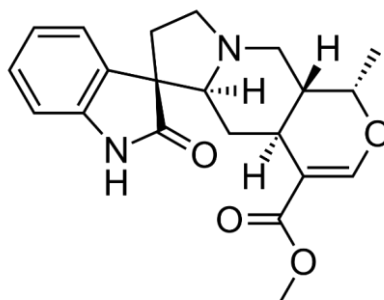


Figura 14. Mitrafilina

Suas propriedades terapêuticas, a complexidade e a diversidade estrutural de seus componentes e seus mecanismos de ação, assim como seus aspectos ecológicos e econômicos têm despertado nos últimos trinta anos o interesse de médicos, farmacêuticos, químicos, botânicos, agrônomos e economistas (Pereira e Lopes, 2006).

Produtos a base de unha-de-gato são usados graças à sua atividade anti-inflamatória. Processos inflamatórios são caracterizados também pela produção significativa de radicais livres, espécies reativas à nitrogênio, bem como citocinas TNF- α , IL-1, IL-6 (Holtmann e Resch, 1995). O uso de produtos a base de unha-de-gato podem alterar a ação ou produção deles (Sandoval-Chacon *et al.*, 1998; Wurm *et al.*, 1998; Lemaire *et al.*, 1999; Sandoval *et al.*, 2000).

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura a respeito das cinco plantas medicinais (erva-baleeira, garra-do-diabo, erva-de-são-joão, canela-de-velho e unha-de-gato) que são mais utilizadas na medicina popular, segundo sites de busca da internet, para o tratamento e alívio de sintomas de AR e OA, a fim de averiguar se o tratamento popular possui eficácia e segurança através de evidências científicas em estudos pré-clínicos e clínicos.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão da literatura.

Após alinhamento e demarcação do tema do trabalho, o passo seguinte foi a escolha das plantas que seriam abordadas. Após uma pesquisa prévia na internet sobre as plantas mais utilizadas popularmente com finalidade de tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide, as seguintes espécies foram incluídas no trabalho: erva-baleeira (*Varronia curassavica*), garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*), erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), canela-de-velho (*Miconia albicans*) e unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*).

Após a consulta a internet, o passo seguinte foi a busca de artigos científicos. Para a seleção dos artigos utilizados, foram escolhidos artigos que realizaram estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos que abordavam as doenças e utilizavam as plantas selecionadas como tratamento nos últimos 20 anos. Por esta razão, os artigos de pesquisa foram lidos na íntegra e os dados foram avaliados para relação do uso das plantas e os benefícios na manejo da OA e AR. Foram excluídos aqueles artigos que não traziam dados experimentais sobre as plantas ou aqueles que traziam apenas citação de uso popular. Os artigos foram selecionados para composição deste trabalho pelo título, pelas informações contidas nos resumos e metodologia utilizada pelos autores.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados *online*: PubMed, Science Direct e Scielo.

Para a busca na literatura foram utilizadas palavras-chave em inglês relacionadas ao tema e às espécies vegetais foram incluídas na busca de acordo com seu nome científico, conforme demonstrado no Quadro 1.

Para a erva-baleeira, foram utilizados na busca o nome atual e a sinonímia, ou seja, *Varronia curassavica* e *Cordia verbenacea*.

Quadro 1. Palavras estabelecidas para pesquisa bibliográfica

OA E AR
Osteoarthritis
Rheumatoid arthritis
Osteoarthritis treatment
Rheumatoid arthritis treatment
Erva-baleeira
<i>Varronia curassavica</i> and arthritis
<i>Varronia curassavica</i> and osteoarthritis
<i>Cordia verbenacea</i> and arthritis
<i>Cordia verbenacea</i> and osteoarthritis
Garra-do-diabo
<i>Harpagophytum procumbens</i> and arthritis
<i>Harpagophytum procumbens</i> and osteoarthritis
Erva-de-são-joão
<i>Hypericum perforatum</i> and arthritis
<i>Hypericum perforatum</i> and osteoarthritis
Canela-de-velho
<i>Miconia albicans</i> and arthritis
<i>Miconia albicans</i> and inflammation
<i>Miconia albicans</i> and osteoarthritis
Unha-de-gato
<i>Uncaria tomentosa</i> and arthritis
<i>Uncaria tomentosa</i> and osteoarthritis

Os artigos foram lidos e as informações foram avaliadas para estabelecer o uso das plantas através de conhecimento popular com as informações científicas disponíveis sobre a melhora dos quadros de OA e AR, além de outros parâmetros inflamatórios.

4 RESULTADOS

O quadro a seguir exemplifica os termos escolhidos e usados durante a pesquisa bibliográfica nas bases de dados e a quantidade de artigos científicos relacionados ao objetivo do presente trabalho.

Quadro 2. Resultado do levantamento bibliográfico realizado nas bases de dado Pubmed, Science Direct, Scielo.

Erva-baleeira				Artigos selecionados
	Scielo	Science Direct	Pubmed	
<i>Varronia curassavica</i> and arthritis	0	4	0	3
<i>Varronia curassavica</i> and osteoarthritis	0	0	0	
<i>Cordia verbenacea</i> and arthritis	0	14	0	
<i>Cordia verbenacea</i> and osteoarthritis	0	1	0	
Garra-do-diabo				Artigos selecionados
	Scielo	Science Direct	Pubmed	
<i>Harpagophytum procumbens</i> and arthritis	0	59	8	15
<i>Harpagophytum procumbens</i> and osteoarthritis	0	40	6	
Erva-de-são-joão				Artigos selecionados
	Scielo	Science Direct	Pubmed	
<i>Hypericum perforatum</i> and arthritis	0	220	0	4
<i>Hypericum perforatum</i> and osteoarthritis	0	59	0	
Canela-de-velho				Artigos selecionados
	Scielo	Science Direct	Pubmed	
<i>Miconia albicans</i> and arthritis	0	6	1	4
<i>Miconia albicans</i> and inflammation	0	11	1	
<i>Miconia albicans</i> and osteoarthritis	0	2	1	
Unha-de-gato				Artigos selecionados
	Scielo	Science Direct	Pubmed	
<i>Uncaria tomentosa</i> and arthritis	1	52	2	9
<i>Uncaria tomentosa</i> and osteoarthritis	0	15	1	

Após o levantamento bibliográfico abordando o número de artigos publicados com cada espécie, foi possível iniciar a revisão sistemática, conforme será apresentado a seguir. Foi encontrado um número reduzido de artigos com dados de estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos.

4.1 Erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq., Boraginaceae)

É demonstrado abaixo no quadro 3 a descrição referente a estudos farmacológicos investigando as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias explorando extratos da planta *Varronia curassavica*.

Quadro 3. Principais dados encontrados na literatura sobre as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias da planta *Varronia curassavica*

Amostra	Objetivo experimental	Principais resultados	Autores
Óleo essencial	Avaliar as propriedades anti-inflamatórias e anti-alérgicas do óleo essencial <i>Varronia curassavica</i> (300-600 mg/kg, v.o.) e seus ativos em ratos e camundongos	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa no edema de pata de camundongo induzido por vários mediadores da inflamação, como: bradicinina, substância P, histamina e fator de ativação plaquetária com 300 mg/kg, v.o; – Redução significativa dos níveis de TNF (62%) com 600 mg/kg v.o; – α-humuleno e trans-cariofileno (50 mg/kg, v.o) inibiram, em porcentagem, 58, 53, 69 e 40%, em 0,5, 1, 2 e 4h após a injeção de carragenina, respectivamente para α-humuleno e 47, 55, 79 e 28% para trans-cariofileno, nos pontos de tempo de 0,5, 1, 2 e 4 h. 	Passos <i>et al.</i> (2007)
Óleo essencial	Avaliar as propriedades anti-inflamatórias de dois sesquiterpenos isolados do	– Redução da formação de edema induzido por carragenina (300 μ g/pata) após 30 min com α -humuleno e (-)-trans-cariofileno, respectivamente (-54% e -47%),	Fernandes <i>et al.</i> (2007)

	<p>óleo essencial de <i>Varronia curassavica</i>, α-humuleno e (-)-trans-cariofileno em ratos e camundongos</p>	<p>60 (-53% e -56%), 120 (-72% e -79%) e 240 min (-41% e -38%) da administração;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução do edema induzido por PAF (3 nmol/pata) ou bradicinina (3 nmol/pata), e apenas α-humuleno reduziu o edema de pata induzido por histamina (100 nmol/pata) em camundongos; – Apenas (-)-trans-cariofileno (100 mg/kg) reduziu significativamente a atividade da MPO (52%); – O tratamento oral de α-humuleno causou redução significativa da geração de IL-1β (35%) e TNF-α (54%) em carragenina (300 μg/pata) enquanto (-)-trans-cariofileno não alterou a produção de IL-1β, ao passo que apresentou um efeito inibitório significativo no aumento de TNF-α (79%); – Tratamento oral com α-humuleno e (-)-trans-cariofileno (50 mg/kg, p.o., 1 h) apresentou significativa inibição da produção de PGE2 após injeção de carragenina (55 e 78%, respectivamente) e inibição da expressão de COX-2. O aumento da expressão de iNOS induzido por carragenina também foi fortemente inibida pelos ativos. 	
<p>Extrato etanólico de folhas e caule</p>	<p>Avaliar a capacidade antioxidante e anti-inflamatória de filme desintegrante oral (FDO) em diferentes concentrações de</p>	<ul style="list-style-type: none"> – 90,5% de inibição da enzima COX-2 com extrato de <i>Varronia curassavica</i>; – Filmes com diferentes concentrações (0,25 mg; 0,50 mg; 0,75 mg flavonoides/FDO) também apresentaram 	<p>Bodini <i>et al.</i> (2020)</p>

	extrato etanólico de <i>Varronia curassavica</i>	alta capacidade inibitória de COX-2: 0,25 mg: 71%; 0,50 mg: 80,8%; 0,75 mg: 87,5%.	
<p>Extrato <i>Pterodon pubescens</i> (Pp), extrato <i>Varronia curassavica</i> (Vc) e combinações</p> <p>A25 = 25% Vc (41.25 mg/kg) + 75% Pp (48,75 mg/kg);</p> <p>A50 = 50% Vc (82.5 mg/kg) + 50% (32,5 mg/kg) Pp;</p> <p>A75 = 75% Vc (123,75 mg/kg)</p>	<p>Avaliar o efeito farmacológico da associação de extrato bruto dos frutos <i>Pterodon pubescens</i> com o óleo essencial de <i>Varronia curassavica</i> em modelos experimentais de antinocicepção e anti-inflamatórios</p>	<p>– Grupos tratados com os extratos separadamente, as doses de 32,5 mg/kg e 65 mg/kg de Pp apresentaram inibição de 29% e 48% respectivamente enquanto 82,5 mg/kg e 165 mg/kg de Vc mostraram inibição de 31% e 47% enquanto com A25, A50, A75, A100 e A200 66%, 70%, 65%, 73% e 74%, respectivamente.</p> <p>– Todas as associações mostraram eficácia significativa contra a nocicepção causada pela injeção de formalina na fase inflamatória. As inibições foram de 51%; 70%; 56%; 66% e 62% para A25, A50, A75, A100 e A200.</p> <p>– Sem eficácia significativa de A50, A100 e A200 contra a nocicepção nos modelos de placa quente e movimento de cauda;</p> <p>– Inibição de 19%, 23% e 39% do edema de pata induzido por carragenina após 6h de indução para A50, A100, e A200;</p>	Basting <i>et al.</i> , 2019

+ 25% Pp (16,25 mg/kg); A100 = 100% Vc (165 mg/kg) + 100% Pp (65 mg/kg); A200 = 200% Vc (330 mg/kg) + 200% Pp (130 mg/kg)		– Associações nas 3 doses testadas mostraram redução significativa do edema de pata induzido por PGE2 em diferentes momentos de avaliação após administração de PGE2.	
--	--	---	--

4.2 *Garra-do-diabo (Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae)*

É demonstrado abaixo no quadro 4 a descrição referente a estudos farmacológicos investigando as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias explorando extratos da planta *Harpagophytum procumbens*

Quadro 4. Principais dados encontrados na literatura sobre as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias da planta *Harpagophytum procumbens*

Amostra	Objetivo experimental	Principais resultados	Autores
Harpagosídeo	Avaliar, usando hepatocarcinoma humano HepG2 e linhagens celulares de macrófagos RAW 264.7, o mecanismo de ação do harpagosídeo	<ul style="list-style-type: none"> – Redução da liberação de NO em células tratadas com LPS de maneira dose-dependente com IC₅₀ de 39,8 µM; – Inibição significativa da indução de COX-2 e iNOS mRNA bem como da expressão proteica correspondente em células tratadas com LPS com 200 µM de harpagosídeo; – Inibição de forma dose-dependente da atividade transcricional de NF-κB induzida por LPS em células RAW 264.7 transfectadas, com um IC₅₀ de 96,4 µM de harpagosídeo. 	Huang <i>et al.</i> (2006)
Extrato etanólico de raiz	Avaliar o potencial terapêutico anti-inflamatório e analgésico de <i>Harpagophytum procumbens</i> em modelo de rato (n=10/grupo) com artrite induzida por adjuvante de Freund	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa do edema de pata direita em todos os animais do grupo experimental de forma dose-dependente; – Redução da altura da pata (medida B) com a dose H-100 mg/kg; – Todas as doses diminuíram a medida da articulação (Medida C) em relação ao grupo controle; – No tratamento crônico, a partir do Teste 4 (24º dia após a indução da artrite), os grupos controle e H-100 mg/kg 	Andersen <i>et al.</i> (2004)

		diferiram entre si e o grupo H-100 mg/kg apresentou redução do edema da pata nos Testes 4-7 (teste 4: 7 dia de artrite, teste 5: 29º dia de artrite; Teste 6: 34º dia de artrite; Teste 7: 40º dia de artrite).	
Doloteffin®	Estudo clínico para avaliar medidas de resultados durante o tratamento com Doloteffin® (extrato aquoso de <i>Harpagophytum</i>) em pacientes com dor na região lombar (n= 104), joelho (n= 85) ou quadril (n = 61) por 8 semanas em doses que forneciam 60mg de harpagosídeo/dia	<ul style="list-style-type: none"> – Maior percentual de dor no grupo costas e 53% dos pacientes tinham dor irradiando para uma ou ambas as pernas; – Sintomas biletareais em 75% dos pacientes do joelho e 59% dos pacientes do quadril; – Melhora das medidas na semana 4 e depois na semana 8 em todos os grupos, após 8 semanas, o grupo das costas melhorou em 23% e seu componente de dor e a pontuação de três itens em cerca de 30% bem como o índice total de dor em 35%; – Melhora de 37% e 35% das pontuações mediana de WOMAC⁴⁵ para grupos joelho e quadril, respectivamente e seus componentes de dor em 40% e 45%, a pontuação de três itens em 30% e 44%, e os índices totais de dor em 38% e 54%; – Melhora das pontuações médias semanais de dor no diário em todos os grupos ao longo do tratamento; 	Chrubasik <i>et al.</i> (2002)

⁴⁵ **Subescala WOMAC** (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), é usada para avaliação de qualidade de vida em indivíduos com osteoartrite.

		<ul style="list-style-type: none"> – Para as medidas genéricas, após 8 semanas, o HAQ melhorou 37% nos pacientes das costas e cerca de 30% nos pacientes do joelho e quadril. 	
Doloteffin®	Estudo clínico para acompanhar o tratamento duplo-cego com os pacientes previamente estudados pelos mesmos pesquisadores com Doloteffin® (ex-D) (extrato aquoso de <i>Harpagophytum</i>) (n=38) e rofecoxib (ex-R) (n=35) para a dor lombar crônica	<ul style="list-style-type: none"> – Ligeira melhora adicional durante o acompanhamento mas nenhuma diferença significativa entre ex-D e ex-R; – Dos 21.761 pacientes-dia, os respectivos percentuais sem, leve, moderada, intensa e dor excruciante foram 28%, 39%, 22%, 8,5% e 1,5%. 	Chrubasik <i>et al.</i> (2005)
Doloteffin®	Estudo clínico para avaliar o benefício do tratamento com Doloteffin® em pacientes (n = 144) - dor lombar crônica inespecífica (n = 56), osteoartrite do joelho (n = 37) e dor osteoartrítica do quadril (n = 21) por até 54 semanas	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa das pontuações de resultados em análises de variâncias separadas; – Resposta durante o tratamento alcançada em 75% dos pacientes, e estes avaliaram o tratamento como "bom" ou "muito bom". 	Chrubasik <i>et al.</i> (2007)
Culturas de células de garra-do-diabo	Avaliar, através de suspensão de células e culturas de raízes pilosas	<ul style="list-style-type: none"> – Redução do acúmulo de NO nos sobrenadantes de macrófagos estimulados por LPS em todas as frações (CME-CB – biomassa celular, extrato metanólico bruto de 	Gyurkovska <i>et al.</i> (2011)

(glicosídeos feniletanoides, verbascosídeo, leucosceptosídeo A, β -OH-verbascosídeo e martinósídeo)	transformadas por <i>Agrobacterium rhizogenes</i> , a atividade anti-inflamatória das culturas de células da garra-do-diabo e glicosídeos testados em macrófagos murinos isolados para estudar seus efeitos na liberação de óxido nítrico (NO) e citocinas (TNF- α , IL-6) e na expressão de COX-1 e COX-2	cultura em suspensão celular; PF-CB, fração feniletanoide de cultura em suspensão celular; CME-HR, extrato metanólico bruto de cultura de raízes pilosas; PF-HR, fração feniletanoide de cultura) e compostos puros, exceto o CME-HR – raízes pilosas; – Inibição significativa de LPS e redução da produção de TNF por macrófagos com CME-CB, PF-CB, CME-HR; – CME-CB e PF-CB suprimiram a liberação de IL-6 por células estimuladas mais substancialmente do PF-HR e martinósídeo puro; – Todas as frações testadas e substâncias purificadas inibiram fortemente a expressão de COX-1 e COX-2 por macrófagos estimulados com PMA/ionomicina e os extratos e frações de ambos os sistemas <i>in vitro</i> tiveram atividade de inibição de COX-2 para harpagosídeo puro e verbascosídeo; – Verbascosídeo apresentou os efeitos inibitórios mais fortes, β -OH-verbascosídeo, harpagídeo e harpagosídeo apresentaram supressão moderada, na concentração de 1 mg/ml, leucosceptosídeo A mostrou efeitos fracos e nenhum efeito foi observado para martinósídeo.	
Extrato aquoso de raiz	Investigar os efeitos de <i>Harpagophytum procumbens</i> contra expressões de COX-2 e	– Supressão da expressão de COX-1 com 1 mg/ml de <i>Harpagophytum procumbens</i> , sem efeito significativo com 0,1 mg/ml;	Jang <i>et al.</i> (2003)

	<p>iNOS estimuladas por LPS em células da linhagem celular de fibroblastos de camundongo L929 por ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase, imunoensaio de PGE2 e detecção de NO</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento significativo do nível de mRNA de COX-2 após o tratamento com 5 µg/ml de LPS por 24h para 11,96, e diminuição para 4,59 e 0,95 com <i>Harpagophytum procumbens</i> a 0,1 e 1 mg/ml, respectivamente; – Aumento acentuado nos níveis de mRNA de iNOS para 9,47 após o tratamento com 5 µg/ml de LPS por 24 h, enquanto diminuiu para 8,01 e 6,39 com <i>Harpagophytum procumbens</i> a 0,1 e 1 mg/ml; – Aumento da quantidade de PGE2 pelo imunoensaio de PGE2, após 24 h de exposição ao LPS, de 5,00 para 71,00 pg/poço, enquanto diminuiu para 38,00 e 22,00 pg/poço com <i>Harpagophytum procumbens</i> a 0,1 e 1 mg/ml; – Aumento da quantidade de nitrito no ensaio de detecção de NO, após 24 h de exposição ao LPS, de 0,11 para 16,02 µM, e diminuição para 10,54 e 7,41 µM com <i>Harpagophytum procumbens</i> a 0,1 e 1 mg/ml 	
<p>Extrato aquoso de raiz</p>	<p>Avaliaram a regulação negativa da expressão de iNOS em células mesangiais de ratos por extratos de <i>Harpagophytum procumbens</i> usando dois extratos diferentes contendo</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Inibição dose-dependente significativa em concentrações superiores a 0,1 mg/ml da formação de nitrito estimulado por IL-1β, a expressão de iNOS e nível de proteína também foram afetados pelos extratos de forma dose-dependente; – Potente inibição do promotor iNOS estimulado por IL-1β no ensaio de luciferase dupla; 	<p>Kaszkin <i>et al.</i> (2004)</p>

	8,9% (extrato 1) e 27% de harpagosídeo (extrato 2)	<p>– Redução significativa da formação de nitrito estimulado por IL-1β e nível de estado estacionário de mRNA de iNOS de 20% com 0,3 mg/ml de harpagosídeo e 80-100% com 1 mg/ml, extrato 1 apresentou redução de cerca de 20-30% quando usado 0,6 mg/ml e uma inibição de 70-80% com 1 mg/ml e 90 mg/ml de harpagosídeo puro não inibiu expressão de iNOS;</p> <p>– Efeito inibitório na formação de nitrito e na expressão da proteína iNOS em cerca de 50% pelo extrato sem harpagosídeo;</p> <p>– Extrato 1 e 2, bem como extrato sem harpagosídeo impediram parcialmente a translocação de p65 estimulada por IL-1β para o núcleo e harpagosídeo não teve efeito;</p>	
Harpagosídeo	Investigar os efeitos do harpagosídeo na expressão de adipocinas inflamatórias induzidas pelo fator de necrose tumoral TNF- α	<p>– Inibição do aumento induzido por TNF-α na secreção de IL-6, PAI-1 e MCP-1 de maneira dose-dependente com IC₅₀ de 14,04, 18,68 e 12,18μM, respectivamente;</p> <p>– Com 20 μM de harpagosídeo, a produção de mRNA de IL-6, PAI-1 e MCP-1 foi suprimida em 75,5%, 59,4% e 69,5%, respectivamente;</p>	Kim e Park (2015)
Harpagídeo (1), harpagosídeo (2) e H-harpagídeo (3)	Avaliar os efeitos de produtos hidrolisados de β -glucosidase de (1), (2) na COX-2 (3) <i>in vitro</i>	– Sem inibição nas isozimas de COX com (1) e (2) nas concentrações 2,5-100 μ M enquanto (3) inibiu significativamente a atividade de COX-2 em	Zhang <i>et al.</i> (2011)

		<p>concentrações 2,5-100 μM de maneira dose-dependente com o valor de IC₅₀ 43,3 μM;</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inibição da expressão de mRNA de COX-2 intensificada por LPS em (3), com taxa máxima de inibição de 47,6% a 100 μM, sem inibição para (1) e (2); – Sem efeito inibitório sobre a produção de TNF-α e NO a 2,5-100 μM para (1), (2) e (3); – (3) pode ainda se ligar bem ao domínio ativo COX-2 através de interações hidrofóbicas e de ligação de hidrogênio. 	
<p>Extrato etanólico – (1)- harpagosídeo, (2)- harpagídeo, (3)- 8-O-p-cumaroil-harpagídeo e (4)- verbascosídeo</p>	<p>Avaliar, em modelo de pele ex vivo, o efeito anti-inflamatório transcutâneo do extrato de <i>Harpagophytum procumbens</i> aplicado topicamente</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Permeação da pele em todos os glicosídeos, com níveis de harpagídeo na fase do receptor mais altos do que os glicosídeos (1), (3) e (4); – Redução significativa dos níveis de PGE-2 por solução saturada de <i>H. procumbens</i>, sem efeito significativo pelos constituintes; – A solução saturada de <i>H. procumbens</i> levou a declínio considerável nas enzimas nos tecidos epiteliais em pele de suínos em comparação com o controle em 6 h. 	<p>Ouitas e Heard (2009)</p>
<p>Harpagosídeo e harpagídeo</p>	<p>Avaliar o mecanismo de inibição molecular de harpagosídeo e harpagídeo com COX-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Interação de Harpagosídeo e harpagídeo com COX-2 e suas energias de ligação foram de -9,13 e -5,53 kcal/mol, respectivamente, interações estabilizadas para 	<p>Rahimi <i>et al.</i> (2016)</p>

		harpagosídeo e harpagídeo dentro do sítio ativo da COX-2 por 7 e 10 ligações de hidrogênio.	
Harpagosídeo e harpagídeo	Investigar a influência do harpagosídeo e harpagídeo na secreção de TNF- α em células THP-1 indiferenciadas e diferenciadas sob condições inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> – Diminuição na secreção de TNF-α até 60% de maneira dose-dependente pela estimulação com harpagosídeo; – Redução da concentração sérica de TNF-α para 50% no contexto de inflamação induzida por IFNγ/LPS com harpagídeo; – Indução de aumento de 2 vezes de TNF-α após 3h e aumento de 4 vezes após 48h pela estimulação de células THP-1 indiferenciadas com harpagosídeo; – IFNγ e LPS + harpagosídeo aumentou ainda mais a expressão de mRNA de TNF-α em até 13 vezes após 3 h e essa presença de harpagosídeo manteve os níveis de expressão de TNF-α altos por um período de 48 h; – Diminuição de 4 vezes para IFNγ/LPS sozinho e expressão restante de 18 vezes combinado com harpagosídeo após 48h na expressão de ICAM-1 e após as 48 horas, a expressão de L-selectina e PSGL-1 aumentou em resposta à estimulação com IFNγ/LPS e harpagosídeo, harpagosídeo induziu níveis de expressão de mRNA de cerca de 12 vezes para L-selectina e 17 vezes para PSGL-1 após 48h; – Harpagídeo foi semelhante à Harpagosídeo, mas não tão proeminente. Harpagídeo prejudicou a expressão de 	Schopohl, Grüneberg e Melzig (2016)

		ICAM-1 induzida por IFN γ /LPS após 3 h, mas também manteve a expressão em um nível mais alto após 48 h.	
Comprimidos de <i>Harpagophytum</i> (comprimidos de tintura de garra-do-diabo 480mg extrato seco) 2 comprimidos/dia	Estudo clínico para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do <i>Harpagophytum</i> no tratamento de outras condições reumáticas (OCR), realizaram um estudo aberto de 8 semanas de duração (n= 259)	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa desde a linha de base até a semana 4 e semana 8 dos escores médios globais para dor, rigidez e função enquanto escores médios para dor na mão, punho, cotovelo, ombro, quadril, joelho e costas foram significativamente reduzidos desde o início até a semana 8 e os escores médios para dor em tecidos moles foram reduzidos desde o início (6,0) até a semana 8 (3,7); – Redução significativa das pontuações médias da subescala WOMAC desde o início até a semana 4 e semana 8 e escores médios para o Algofunctional Hand Osteoarthritis Index⁴⁶ foram significativamente reduzidos desde o início (6,5) até a semana 8 (4,5); – As distâncias do piso para os dedos médios foram significativamente reduzidas desde a linha de base (18,3) até a semana 8 (12,9); – Redução significativa de todos escores médios da semana 1 para a semana 2 e semana 8 e pontuações médias para ambas as subescalas aumentaram significativamente desde a linha de base até a semana 4 e semana 8. 	Warnock <i>et al.</i> (2007)

⁴⁶ Algofunctional Hand Osteoarthritis avalia dor, força muscular da mão, qualidade de vida relacionada à saúde e gravidade radiográfica na osteoartrite da mão.

<p>Comprimido contendo 400mg de extrato aquoso dos tubérculos secundários da garra-do-diabo (Doloteffin) 3 vezes ao dia, 2 comprimidos</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança de um extrato aquoso dos tubérculos secundários de <i>Harpagophytum procumbens</i> (Doloteffin – 50mg harpagosideo) em pacientes (n= 75) com doenças reumáticas por 12 semanas.</p>	<p>– Melhora contínua dos achados clínicos (dor à palpação, limitação da mobilidade, crepitação articular, edema e vermelhidão e estado geral);</p> <p>– Melhora relevante de cada subescala do WOMAC, bem como do índice total do WOMAC: 23,8% para dor, 22,2% para rigidez e 23,1% para função física. A pontuação total do WOMAC foi reduzida em 22,9%. Os escores da escala analógica visual foram reduzidos em 25,8% para dor real, 25,2% para dor média, 22,6% para pior dor e 24,5% para o escore total de dor e os médicos relataram melhora contínua dos achados clínicos típicos, como 45,5% para dor à palpação, 35% para limitação de mobilidade e 25,4% para crepitação articular.</p>	<p>Wegener e Lupke (2003)</p>
<p>Comprimidos de <i>Harpagophytum procumbens</i> (Teltonal) 480 mg 2x ao dia</p>	<p>Estudo clínico para comparar a eficácia de <i>Harpagophytum procumbens</i> (Teltonal) 2x 480 mg (grupo A) com meloxicam 15 mg) (grupo B) na redução da dor e melhora da função de pacientes com OA de joelho (n = 38).</p>	<p>– Sem diferença entre os grupos na escala analógica visual antes e 2, 4 e 8 semanas depois do seguimento. Em contra partida, a taxa de redução da dor ao longo do tempo foi significativa;</p> <p>– Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 2, 4 e 8 após o tratamento do joelho mas a taxa de melhora do desempenho ao longo do tempo em ambos os grupos foi significativa;</p> <p>– Sem diferença estatisticamente significativa na redução da pontuação total média de WOMAC nos grupos na semana 2, 4 e 8 de tratamento enquanto a melhora na escala WOMAC geral do desempenho foi</p>	<p>Farpour <i>et al.</i>, (2021)</p>

		significativamente diferente nos grupos ao longo do tempo e após 8 semanas de tratamento ambos os grupos estavam satisfeitos com os tratamentos recebidos, novamente sem diferença estatisticamente significativa.	
--	--	--	--

4.3 Erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae)

É demonstrado abaixo no quadro 5 a descrição referente a estudos farmacológicos investigando as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias explorando extratos da planta *Hypericum perforatum*

Quadro 5. Principais dados encontrados na literatura sobre as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias da planta *Hypericum perforatum*

Amostra	Objetivo experimental	Principais resultados	Autores
Extrato etanólico de folhas de <i>Hypericum perforatum</i> (SJW) + inclusão de ciclodextrina (SJW-CD), dispersão sólida	Buscar desenvolver uma nova formulação de extrato de <i>Hypericum perforatum</i> com o objetivo de melhora farmacocinética e efeito antinociceptivo	– SJW-NE foi considerada a forma mais estável e após sua administração oral (5,2 mg hiperforina/kg) em camundongos, foi observada maior exposição à hiperforina no plasma (1188 nM·h) e no cérebro (52,9 pmol/g tecido·h) com aumentos de 2,8 e 1,3 vezes da área sob a curva de concentração de 0 a 6 horas em comparação com os do extrato SJW (417 nM·h no plasma e 41,6 pmol/g tecido·h) no cérebro;	Hatanaka <i>et al.</i> (2011)

(SJW-SD), emulsão seca (SJW-DE) e nanoemulsão (SJW-NE)		<p>– Redução significativa do tempo de lambida/mordida no teste de formalina, com redução de 14% em 3h na administração de SJW, e a administração de SJW-NE também reduziu 14% em 0,5 h; 21% em 1h e 30% em 3h. O grupo SJW-NE exibiu uma resposta menor (18% menor) do que o grupo SJW 3h após a administração;</p> <p>– Na segunda fase, redução significativa (-37%) após 1h de administração do extrato de SJW e 39% em 3 h; a administração de SJW-NE também reduziu significativamente (17%) em 0,5 h, 39% em 1 h e 38% em 3 h. SJW-NE ainda reduziu significativamente o tempo em 20% em 0,5 h, além de obter uma redução significativa em 0,5h na primeira fase.</p>	
Extrato de <i>H. perforatum</i> e compostos (P: pseudo-hipericina (1), Q: quercetina (2), A: mentoflavona (3), C: ácido clorogênico (4))	Investigar o impacto do extrato de <i>H. perforatum</i> e os 4 compostos em mediadores inflamatórios e citocinas	<p>– Comprometimento significativo da inibição de PEG2 e NO, bem como diminuição de IL-6 e TNF-α pelo knockdown de SOCS3 pelos 4 compostos;</p> <p>– Diminuição de IL-6 e TNF-α pelos 4 compostos, enquanto o extrato e extrato e compostos diminuíram a IL-1β;</p> <p>– Sem alteração na expressão de COX-2 e NO sintase induzível pelos tratamentos, enquanto a atividade da COX-2 foi diminuída pelo extrato e pelos 4 compostos e aumentada pelo knockdown de SOCS3.</p>	Huang <i>et al.</i> (2012)

Hiperosídeo	Investigar o efeito do hiperosídeo na regulação positiva mediada por TNF- α de VCAM-1 em células MOVAS-1	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento significativo da expressão de mRNA de VCAM-1 após exposição a TNF-α e supressão quando hiperosídeo (1-10 μg/mL) foi adicionado; – Reversão significativa das alterações mediadas por TNF-α em p65 e IκB com HPS (1 e 10 μg/mL); – Supressão significativa da ativação mediada por TNF-α de 3 MAPKs e NF-κB, bem como a expressão de VCAM-1 induzida por TNF-α e a taxa de adesão de monócitos no grupo tratado com TNF-α e HPS foi significativamente reduzida (50,8%, 34,2% e 16,6 %). 	Jang <i>et al.</i> (2018)
Hiperosídeo 20 mg/kg	Avaliar os efeitos antiartríticos do hiperosídeo com o objetivo de delinear o potencial mecanismo no nível celular por condrócitos murinos estimulados com IL-1 β com ou sem tratamento com hiperosídeo	<ul style="list-style-type: none"> – Inibição da expressão induzida por IL-1β de iNOS e COX-2; – Atenuação da destruição da matriz extracelular induzida por IL-1β, regulando negativamente a expressão de MMPs e ADAMTS5 e, ao mesmo tempo, regulando positivamente a expressão de colágeno II, agregano e SOX9; – Redução da superprodução de ROS induzida por IL-1β e a apoptose de condrócitos com pré-tratamento com hiperosídeo bem como hiperexerção dos efeitos anti-inflamatórios suprimindo parcialmente as vias de sinalização PI3K/AKT/NF-κB e MAPK, aumentando o Nrf2/HO-1 para limitar a ativação do NF-κB. 	Sun <i>et al.</i> (2021)

4.4 Canela-de-velho (*Miconia albicans* (Sw.) Steud., Melastomataceae)

É demonstrado abaixo no quadro 6 a descrição referente a estudos farmacológicos investigando as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias explorando extratos da planta *Miconia albicans*

Quadro 6. Principais dados encontrados na literatura sobre as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias da planta *Miconia albicans*

Amostra	Objetivo experimental	Principais resultados	Autores
Extrato de frutos (EFMAT)	Avaliar o perfil químico do extrato de frutos de <i>M. albicans</i> (Sw.) Triana (EFMAT) e suas atividades antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral, bem como sua toxicidade	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa da intensidade do edema de orelha em 58,48% na dose (2,5 mg/orelha) com o tratamento tópico com EFMAT sem diferença significativa em comparação a medicamentos comerciais; – Tratamento com EFMAT reduziu significativamente a atividade de MPO em 84,48%, em comparação com o grupo não tratado. 	Correa <i>et al.</i> (2021)
Extrato etanólico das folhas de <i>M. albicans</i> (EEMA)	Averiguar in vivo em modelo de artrite de camundongos o perfil antiartrítico e anti-inflamatório do extrato etanólico das folhas de <i>M. albicans</i> (EEMA) e a desreplicação e	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa da infiltração leucocitária com o pré-tratamento com EEMA (50 e 100 mg/kg, v.o); – Redução significativa dos níveis de TNF-α e IL-1β nos exsudatos pleurais em comparação com o grupo veículo com o pré-tratamento com EEMA (50 e 100 mg/kg, v.o); 	Quintans-Júnior <i>et al.</i> (2020)

	quantificação por HPLC-DAD-ESI-/MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> – Menor número de cruzamentos de linha no teste de campo aberto e fatores no índice de incapacidade funcional relacionada à dor em comparação com controle; – Pré-tratamento com EEMA (50 mg/kg e 100 mg/kg, v.o.) recuperou significativamente os níveis dos comportamentos, no caso de criação vertical, a diferença com o grupo veículo foi significativa para o doses de 50 e 100 mg/kg, respectivamente) produzindo parâmetros semelhantes ao grupo controle durante o dia 18 enquanto o teste de campo aberto, apenas a dose mais alta apresentou diferença para o grupo veículo; – Perfil anti-hiperalgésico demonstrado com o pré-tratamento com EEMA (50 e 100 mg/kg, p.o.) pela reversão significativa do comportamento hiperalgésico em todos os dias avaliados quando comparado com o grupo veículo; – Força da preensão da pata traseira aumentada significativamente em camundongos tratados com EEMA comparados com os animais tratados com veículo em 11, 18 e 25 dias; – Diâmetro do edema de joelho ipsilateral induzido por CFA significativamente reduzido pelas doses de 50 e 100 mg/kg (via oral) nos dias 4, 11, 18 e 25 após o início da provocação de CFA, de maneira dose-dependente e bloqueio significativo do aumento do nível de IL-6 e TNF- 	
--	---------------------------------------	--	--

		α no fluido da articulação do joelho de camundongos quando comparado com o grupo veículo pelo pré-tratamento com EEMA, em ambas as doses.	
Extrato seco das folhas de <i>M. albicans</i> (ESMA)	Avaliar a caracterização físico-química da planta e ESMA, bem como investigar o efeito anti-inflamatório e perfil de estresse antioxidante do extrato seco padronizado desta espécie empregando diferentes sistemas	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa da hipersensibilidade mecânica induzida pela injeção de carragenina em todos os tempos estudados (60, 120 e 240 min) com o tratamento oral de ESMA na concentração de 100 mg/kg e produção de efeito anti-inflamatório como indometacina (10 mg/kg); – Diminuição significativa do edema de pata com ESMA em todas as concentrações testadas (25, 50 e 100 mg/kg; v.o), e efeito antiedematogênico semelhante ao controle positivo; – Redução significativa dos níveis de TNF-α e IL-1β no tratamento oral com ESMA nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/ quando comparado ao controle e consequente redução da nocicepção inflamatória e do edema causado pela injeção de carragenina. 	Lima <i>et al.</i> (2020)
Cápsula de medicamentos fitoterápicos <i>M. albicans</i> (canela-de-velho) 500 mg (Laboratório Bio vittas)	Avaliar o efeito analgésico e modulador dos fitoterápicos <i>Curcuma longa</i> e <i>Miconia albicans</i> no tratamento da osteoartrite (OA) do joelho (n = 24).	<ul style="list-style-type: none"> – Redução média no WOMAC Total observada para os 3 tratamentos após 30 dias. Na variação do WOMAC Total para <i>M. albicans</i> (n = 9), 7 dos 9 pacientes tiveram redução no indicador; – Para a VASP, <i>M. albicans</i> (n = 9), 8 em 9 pacientes apresentaram redução do indicador com diferença 	Gomes <i>et al.</i> (2021)

		<p>estatisticamente significativa (média dia 0 = 8,22; média dia 30 = 3,00);</p> <p>– Para a variação da rigidez WOMAC, <i>M. albicans</i> (n = 9), 8 em 9 pacientes apresentaram redução no indicador, enquanto 1 paciente permaneceu o mesmo e a comparação da média de rigidez do WOMAC antes e após o tratamento mostrou uma diferença significativa (média do dia 0 = 59,17; média do dia 30 = 23,41)</p> <p>– Para a variação da atividade física WOMAC, <i>M. albicans</i> (n = 9), 6 dos 9 pacientes tiveram redução do indicador. As médias de atividade física do WOMAC antes e após o tratamento não mostraram diferença estatisticamente significativa (média dia 0 = 58,46; média dia 30 = 34,82);</p>	
--	--	---	--

4.5 Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. Ex Schult. DC (Rubiaceae Juss))

É demonstrado abaixo no quadro 7 a descrição referente a estudos farmacológicos investigando as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias explorando extratos da planta *Uncaria tomentosa*

Quadro 7. Principais dados encontrados na literatura sobre as propriedades antiartríticas e anti-inflamatórias da planta *Uncaria tomentosa*

Amostra	Objetivo experimental	Principais resultados	Autores
Extrato vegetal do quimiotipo pentacíclico de <i>Uncaria tomentosa</i> (UT)	Avaliar a segurança e eficácia clínica de um extrato vegetal do quimiotipo pentacíclico de UT em pacientes com artrite reumatoide – 40 pacientes submetidos a tratamento com sulfassalazina ou hidroxicloroquina Durante a primeira fase (24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo), os pacientes foram tratados com extrato de UT ou placebo. Na segunda fase (28 semanas) todos os pacientes receberam o extrato vegetal	<ul style="list-style-type: none"> – Os pacientes que usaram extrato de plantas tiveram menos dores nas articulações do que os do grupo placebo (redução de 53,2 vs 24,1%;) na fase 1, mas não foram observadas diferenças entre os 2 grupos para as demais variáveis; – Redução no número de articulações sensíveis, índice de Ritchie e duração da rigidez matinal após 24 semanas em comparação com os valores basais nos pacientes que receberam UT; – Número reduzido de articulações sensíveis, Índice de Ritchie e duração da rigidez matinal pela ingestão adicional do extrato de UT, na fase 2 em comparação com os valores basais na semana 0; – Redução no número de articulações, número de articulações inchadas e índice de Ritchie em relação ao valores observados ao final do tratamento com placebo nos pacientes que receberam o extrato vegetal apenas na segunda fase. 	Mur <i>et al.</i> (2022)

<p>Extrato aquoso da casca (EAC) e extrato aquoso das folhas (EAF) de <i>U. tomentosa</i></p>	<p>Caracterizar EAC e EAF de <i>U. tomentosa</i> e compararam seus efeitos anti-inflamatórios</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Sem influência significativa na produção de TNF-α com o tratamento de macrófagos estimulados por LPS com EAC e EAF nas concentrações testadas; – Redução significativa na produção de IL-6 com o tratamento de macrófagos estimulados por LPS com EAF a 5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ enquanto o tratamento com EAC a 300 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aumentou significativamente; – Inibição da transcrição de NF-kB por EAC em todas as concentrações testadas (ou seja, 3-300 $\mu\text{g mL}^{-1}$), por EAF em 1,5, 5, 15 e 150 $\mu\text{g mL}^{-1}$. 	<p>Azevedo <i>et al.</i> (2018)</p>
<p>Extrato aquoso da casca</p>	<p>Caracterizaram as propriedades antioxidantes e antiinflamatórias da unha-de-gato, <i>Uncaria tomentosa</i> (UT) e <i>Uncaria guianensis</i> (UG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Os valores de IC₅₀ para a atividade anti-TNFα de <i>Uncaria tomentosa</i> e <i>Uncaria guianensis</i> foram 14,1 e 9,5 ng/ml, respectivamente - <i>Uncaria guianensis</i> foi mais potente na diminuição da produção de TNF-α em macrófagos (RAW 264,7) em comparação com <i>Uncaria tomentosa</i>; – Diminuição da produção de TNF-α e nitrito induzida por LPS em células RAW 264,7 nas frações de HPLC não alcaloides de UT; – Pré-tratamento oral por 3 dias com UT provocou um efeito protetor, e o grau de lesão da mucosa gástrica foi acentuadamente atenuado e preveniu a expressão de mRNA de TNF-α. 	<p>Sandoval <i>et al.</i> (2002)</p>

Mitrafilina isolada de casca de <i>Uncaria tomentosa</i>	Avaliar a atividade anti-inflamatória da Mitrafilina isolada de casca de <i>Uncaria tomentosa</i> em modelo murino in vivo	<ul style="list-style-type: none"> – Redução da liberação de TNF- α em 50% quando administrada a camundongos por via oral na dose de 30 mg/kg por 3 dias bem como inibição de quase 70% da liberação de IL-1α e -1β com mitrafilina; – Redução da produção de IL-4 em cerca de 40% enquanto a dexametasona foi inativa e redução da produção de IL-17 em 50% com mitrafilina. 	Rojas-Duran <i>et al.</i> (2012)
Fração industrial de <i>U. tomentosa</i> (fração UT), contendo 95% de alcaloides oxindólicos	Avaliar o envolvimento dos receptores 5-HT2 no efeito antinociceptivo de <i>Uncaria tomentosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Redução significativa no número de respostas de contorções abdominais de aproximadamente 54, 72 e 97%, nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg i.p, respectivamente, quando comparado ao controle tratado pelo pré-tratamento com UT; – Redução significativa na resposta ao estímulo nocivo de aproximadamente 11, 66 e 94%, respectivamente, quando comparado ao controle no teste de capsaicina, pré-tratados i.p. com fração UT nas doses de 30, 100 e 300 mg/kg; – Redução significativa do tempo gasto lambendo ou mordendo a pata injetada no teste da formalina pelo pré-tratamento com doses variadas da fração UT. As porcentagens de inibição para as doses de 10, 30, 100, 150 e 300 mg/kg na fase inicial foram de 8, 30, 33, 65 e 94%, enquanto os valores correspondentes para a segunda fase foram 28, 36, 41, 94 e 100%; 	Jurgensen <i>et al.</i> (2005)

		<ul style="list-style-type: none"> – Aumento significativo de 192% na latência, 120 min depois no teste de movimento de cauda nos animais com a fração UT na dose de 300 mg/kg e esse mesmo tratamento também aumentou a latência no teste da placa quente em cerca de 311%; – Fração UT nas doses de 100 e 300 mg/kg, administradas por via i.p, não afetou significativamente a resposta motora dos animais. 	
Extrato etanólico de <i>Uncaria tomentosa</i>	Demonstrar que o tratamento de células THP-1 com extratos de <i>Uncaria tomentosa</i> regula diferencialmente a expressão de IL-1 e TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento da expressão de IL-1 em 2,4 vezes e inibição a expressão de TNF-α em 5,5 vezes pelo pré-tratamento de células semelhantes a monócitos THP-1 estimuladas por LPS com extratos de <i>Uncaria tomentosa</i>; – Aumento da expressão de IL-1 em mais de 20 vezes, sem afetar a expressão de TNF-α com o tratamento de monócitos THP-1 com extratos de <i>Uncaria tomentosa</i>; – Bloqueio da fosforilação de ERK de maneira dose-dependente com o tratamento de células THP-1 estimuladas por LPS com extratos de <i>Uncaria tomentosa</i>. Em altas doses, há promoção de bloqueio completo da fosforilação de ERK, e bloqueio parcial nos tratamentos com doses mais baixas; 	Allen-Hall <i>et al.</i> (2007)
Extrato de casca de unha-de-gato hidroalcoólico seco por	Avaliar in vivo a atividade anti-inflamatória de dois extratos de casca de unha-de-gato, comparando EHSP	– Diminuição significativa do aumento induzido por carragenina no volume da pata em comparação com ratos controle pelos extratos, de forma dose-dependente. O extrato hidroalcoólico (50 mg/kg) A, com 5,61% de	Aguilar <i>et al.</i> (2002)

pulverização (EHSP) com um extrato aquoso liofilizado (EAL)	com um extrato aquoso liofilizado EAL, para determinar qual extrato foi mais eficaz.	<p>alcaloides oxindólicos totais, produziu efeito anti-inflamatório semelhante a 7 mg/kg do fármaco não esteroideal indometacina. O extrato aquoso liofilizado B exibiu o mesmo efeito na dose mais alta de 200 mg/kg;</p> <p>– Redução da ativação de NF-kB pelo pré-tratamento de células Jurkat com 500 mg/ml do extrato hidroalcoólico A, enquanto o extrato aquoso B impediu apenas ligeiramente a ligação ao DNA de NF-kB em esta concentração;</p> <p>– EHSP na concentração de 50 mg/m exibiu uma inibição da ciclooxygenase-1 e -2 de 7,8% e de 21,7%, respectivamente. Em contraste, uma atividade inibitória de 32,7% foi medida para COX-1 e de 12,2% para COX-2 para o EAL.</p>	
Extrato etanólico da casca	Avaliar a capacidade de <i>Uncaria tomentosa</i> de regular diferencialmente citocinas inflamatórias como TNA-a e IL-1 β	– Inibição da secreção de TNF- α em células tratadas com LPS de forma dose-dependente: 10 μ g/ml de <i>Uncaria tomentosa</i> inibiu a secreção de TNF- α em 33%; 40 μ g/ml em 45%; 160 μ g/ml em 80%; e 320 μ g/ml em 95%. Em contraste, o tratamento com <i>Uncaria tomentosa</i> aumentou a expressão dependente de LPS de IL1- β : 40 μ g/ml aumentou IL-1 β em 1,2 vezes e 160 g/ml em 1,4 vezes, embora 320 μ g/ml tenha bloqueado completamente a secreção de IL-1 β dependente de LPS;	Allen-Hall <i>et al.</i> (2010)

		<ul style="list-style-type: none"> – Inibição da ativação de todas as subunidades AP-1 tanto na presença quanto na ausência de tratamento com LPS; – Inibição da secreção de TNF-dependente de LPS em 85% ($p < 0,01$) pelo tratamento com 160 $\mu\text{g/ml}$ de <i>Uncaria tomentosa</i>. No entanto, nas células tratadas com LPS e <i>Uncaria tomentosa</i>, SN50 resultou em um pequeno aumento na secreção de TNF-α em comparação com as células controle; – Aumento da secreção de IL-1β nas células THP-1 tratadas apenas com UT e esta foi inibida na presença de SN50 e do peptídeo controle MSN50. – Forte aumento da secreção de TNF-α com LPS e esta foi quase completamente bloqueada pela adição de 160 $\mu\text{g/ml}$ de UT. 	
Mitrafilina (MTP)	Determinar a capacidade do MTP de modular a ativação de neutrófilos e regular diferencialmente as citocinas relacionadas à inflamação	<ul style="list-style-type: none"> – Diminuição significativa da produção de NO₂ pela incubação com MTP (25μM) nessas células ativadas por LPS (– 54%); – Neutrófilos ativados por LPS mostraram altos níveis de expressão de mRNA iNOS em comparação com amostras não ativadas por LPS (+56%), sendo observada regulação negativa acentuada da expressão de mRNA de iNOS em neutrófilos ativados por LPS na presença de MTP (25μM), (-67%); 	La Paz <i>et al.</i> (2016)

		<p>– Regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-8 e TNF-α por MTP em neutrófilos tratados com LPS (-83%, -37%, -53% respectivamente) após neutrófilos serem expostos a 0,1μg/ml LPS na ausência ou presença de 25μM de MTP por 6 h). O mesmo padrão foi observado com o nível de citocinas secretadas, que foram fortemente diminuídas na presença de MTP (-62%, -79%, -65%, respectivamente).</p>	
--	--	--	--

5 DISCUSSÃO

A artrite é uma doença caracterizada por disfunção do sistema imune e se apresenta como uma inflamação crônica das articulações, podendo resultar na incapacidade devido à destruição destas. Os FLSs são importantes no aumento da inflamação e dano articular, podem produzir grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, TNF- α , metaloproteinases da matriz (MMPs) e prostaglandina E2 (PGE2). Esses mediadores se ligam a receptores específicos, transcrevem os genes e formam interações complicadas que contribuem para a progressão da artrite, infiltração de leucócitos, formação de rede de citocinas, elevação do catabolismo da cartilagem e supressão do anabolismo (Kapoor M, 2010). Por outro lado, a OA é causada pela deteriorização da cartilagem, que é responsável pelo amortecimento de impactos durante os movimentos, deixando o osso mais exposto à pressão e conseqüentemente, há um maior desgaste (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2022).

Dito isso, são apresentadas as discussões da revisão de cada espécie.

5.1 Erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq., Boraginaceae)

Estudos pré-clínicos anteriores realizados com o extrato foliar liofilizado hidroalcoólico de *Varronia curassavica* mostram ação anti-inflamatória oral e tópica interessantes para esse extrato, com baixa toxicidade em roedores e ainda efeito protetor para a mucosa gástrica (Sertie *et al.* 1988, 1991, 2005). Em 1990, os mesmo pesquisadores isolaram e caracterizaram quimicamente a artemetina, que também apresenta efeito anti-inflamatório sistêmico e baixa toxicidade. Dentro deste contexto, a erva-baleeira tem seu uso seguro e eficaz na ação anti-inflamatória.

Refsio *et al.* (2005) observaram que a erva-baleeira em forma de creme 0,5% de óleo essencial 2,3-2,9% de α -humuleno em 72,7% dos pacientes tiveram melhora acentuada após 10 dias de tratamento, 18,2% com melhora moderada, 7,3% tiveram melhora discreta e 1,8% dos pacientes permaneceram com o quadro inalterado. A partir disso, foi lançado o primeiro medicamento fitoterápico no Brasil à base do óleo essencial contendo α -humuleno isolado da erva-baleeira.

A ação anti-inflamatória do óleo essencial de *C. Verbenacea* foi avaliado no edema de pata induzido por carragenina e em ratos, a resposta inflamatória se dá pela

formação de edema com liberação de diversos mediadores, que são posteriormente sustentados pela liberação de prostaglandinas e óxido nítrico produzido por isoformas induzíveis de COX2 e iNOS (Di Rosa *et al.*, 1971; Salvemini *et al.*, 1994, 1996; Nantel *et al.*, 1999). O tratamento com óleo essencial atenuou o edema de pata induzido por carragenina e vários mediadores inflamatórios (Stochla e Maslinski, 1982; Hwang *et al.*, 1986; Gilligan *et al.*, 1994; De Campos *et al.*, 1996). Essas evidências sugerem que a ação anti-inflamatória do óleo essencial está relacionada à inibição da sinalização envolvida nos mediadores liberados.

O óleo essencial de *Varronia curassavica* pode representar novos agentes anti-artríticos pelo seu interessante resultado anti-inflamatório no modelo experimentado. Apesar disso, ainda se fazem necessários novos estudos em modelo animal mais específico para artrite (Sertie *et al.*, 1988, 1991, 2005). Os resultados indicaram que o óleo essencial é eficaz em interferir no TNF, mas não interfere na produção de IL-1. E temos hoje várias estratégias baseadas na inibição da produção de TNF bem sucedidas no tratamento clínico de doenças inflamatórias crônicas (Van Assche e Rutgeerts, 2000; Feldmann, 2002).

Passos *et al.* (2007) avaliaram ainda o efeito do óleo essencial por administração oral, e perceberam resultados interessantes de acordo com a avaliação em modelos de inflamação em ratos e camundongos. Os resultados apresentados pelos sesquiterpenos α -humuleno e trans-cariofileno parecem representar os principais ativos de ação anti-inflamatória, isso porque os dados do estudo demonstram que os compostos são eficazes na redução do edema de pata induzido por carragenina em todos os intervalos de tempo avaliado. Em 2007, Fernandes *et al.* demonstrou que α -humuleno inibe a produção de TNF- α e IL-1, enquanto trans-cariofileno inibe apenas o TNF- α . Os sesquiterpenos isolados de óleo essencial demonstraram capacidade de inibir o PGE2. O tratamento oral com α -humuleno e trans-cariofileno (50 mg/kg) inibiu fortemente a produção de PGE2 após uma hora após o período de tratamento. Bodini *et al.* (2020) mostraram que o extrato de *Varronia curassavica* inibe a enzima COX-2 em 90,5% em todas as concentrações testadas (0,25, 0,50 e 0,75 mg). Ao contrário de Bodini *et al.*, Passos *et al.* (2007) demonstraram que o óleo essencial não apresentou efeito significativo na COX-1 ou COX-2, apenas os compostos isolados inibiram a atividade da COX-2 (Fernandes *et al.* 2007). O mecanismo de ação com relação à COX-2 e ao iNOS ainda é incerto. Novos estudos se fazem necessários mas podemos considerar para um futuro

próximo, uma excelente opção terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias de perfil crônico. Com relação ao uso tópico, o princípio ativo do ACHEFLAN® é o α -humuleno e este demonstra capacidade de permeação cutânea.

5.2 Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn, Pedaliaceae)

Os produtos à base de *Harpagophytum procumbens* parecem ser bem tolerados em ensaios clínicos no tratamento de condições osteomusculares. Ensaios clínicos não relatam eventos adversos graves e a maior parte dos eventos adversos foi de distúrbios gastrointestinais leves: inchaço ou dispepsia (Belaiche, 1982; Chrubasik *et al.*, 2005.) O efeito analgésico é considerado leve à moderado e sua utilização continua sendo alvo de discussão (Conrozier *et al.*, 2014), sendo necessários mais estudos farmacológicos e toxicológicos visando elucidação do mecanismo de ação e atestar a segurança dos produtos (Lim *et al.*, 2014). Considera-se o harpagosídeo como principal ativo em relação à ação anti-inflamatória, seu teor usado para padronizar produtos, segundo a farmacopeia europeia é, pelo menos, 1,2% do ativo (Park, 2016).

Segundo Vigimed, sistema disponibilizado pela ANVISA para relato de possíveis eventos adversos aos medicamentos e às vacinas, existem 4 notificações com o ativo *Harpagophytum procumbens*, sendo distúrbios gastrointestinais (n = 3), distúrbios gerais (n = 3), quadros clínicos no local da administração (n = 3) e distúrbios do sistema nervoso central (n = 2) os eventos adversos mais citados. Não existem mais informações sobre os demais pacientes, mas 1 é citado como recuperado/resolvido.

O uso a longo prazo parece ser bem tolerado e não foram relatadas interações medicamentosas para condições reumáticas, apoiando o uso de Hp como terapia adjunta. Apesar disso, Unger e Frank em 2004 demonstraram através de estudo de triagem *in vitro* que Hp, juntamente com raiz forte, óleo de hortelã-pimenta, óleo de eucalipto, flor de trevo vermelho e suco de toranja são inibidores do citocromo P450. Essas enzimas são encontradas predominantemente no fígado e trabalham na metabolização de drogas através da oxidação de grupos funcionais. Não há relatos de hepatotoxicidade associada à Hp, apesar disso, os estudos precisam investigar a eficácia e segurança da garra-do-diabo nas funções hepáticas (Rang *et al.*, 2003).

Isso faria com que os produtos à base de Hp competissem com outras drogas pelo sítio ativo de ligação, podendo ocasionar interações. Isso precisa ser avaliado por questões de segurança. Já é listado na literatura que Hp é contraindicado com anti-hipertensivos, anticoagulantes e medicamentos antidiabéticos (Ernst, 2000).

Chantre *et al.*, publicaram em 2000 um estudo comparando a eficácia e tolerabilidade de um medicamento fitoterápico à base de *H. procumbens* à diacereína, um AINE usado para o tratamento da artrite e foi constatado que o fitoterápico se comparava em eficácia e apresentou segurança maior quando comparado à diacereína.

Em 1992, Lanhers, *et al.* encontraram resultados que entravam em contradição com o que já havia descrito na literatura, onde outros autores não encontraram efeitos anti-inflamatórios significativos no teste de edema induzido por carragenina. Parece que estes extratos são inativos por administração oral, mas quando administrados via intraperitoneal apresentam efeitos dose-dependentes. Entretanto, o harpagosídeo, provavelmente não é o ativo responsável pela ação anti-inflamatória já que não exerceu efeitos no edema de pata induzido por carragenina quando testado sozinho. O harpagosídeo, sozinho, pode não explicar as propriedades analgésicas da garra-do-diabo, fazendo com que a sinergia com os outros componentes seja responsável pela ação. Os iridoides precisam ser mais investigados nesse caso, para elucidar o mecanismo de ação da planta.

Mahomed e Ojewole (2004) avaliaram o efeito analgésico de extrato aquoso de raiz secundária de *H. procumbens* em camundongos, usando teste de “placa quente” e “ácido acético” e os efeitos anti-inflamatórios foram investigados em ratos. O extrato aquoso de raiz continha 50-800mg e produziu efeitos analgésicos significativos na dor nociceptiva induzida térmica e quimicamente nos camundongos. O extrato da raiz também produziu redução significativa relacionada à dose, sendo dose dependente. Indicando propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, dando suporte ao uso popular para o manejo e controle da dor.

Em 2009, Anauate, Torres e Mello, 2009 estudaram a eficácia de *H. procumbens* e *U. tomentosa* em 40 pacientes do sexo feminino com OA de coluna lombar e a ação dos metabólitos sobre COX-1 e COX-2 por ensaio *ex vivo*. O tratamento apresentou diminuição de COX-2 estimulado com LPS e aumento de atividade da COX-1. Como o estudo usou 2g de extrato hidroalcóolico de garra-do-

diabo/dia manipulado em farmácia magistral, não é possível avaliar qual ativo responsável pela ação anti-inflamatória.

Já foram feitos diversos estudos para elucidação do mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória do harpagosídeo. Estudos *in vitro* se concentram na ciclo-oxigenase (COX), iNOS e o fator nuclear κ -B (NF- κ B). Alguns estudos demonstram a atividade por inibição da expressão de COX-1 e COX-2, da atividade de iNOS e/ou translocação nuclear de NF- κ B e redução da produção de mediadores inflamatórios como TNF- α , PGE2, IFN- γ , IL-16 e IL-6 (Park, 2016; Haseeb, Ansari e Haqqi, 2016; Ghasemian, Owlia e Owlia, 2016; Inaba *et al.*, 2010; Schopohl, Gruneberg e Melzig, 2016).

Em 2016, Chung *et al.* estudaram o efeito antiosteoporótico em células *in vitro* e *in vivo*, vendo também que o harpagosídeo e harpagídeo tem ação no tratamento da perda óssea e osteoporose pós-menopausa. Harpagídeo é inibidor enzimático adequado e um ligante moderado de receptor acoplado à proteína G, modulador de canal iônico, ligante de receptor nuclear e inibidor de protease enquanto harpagosídeo é ligante moderado de receptor acoplado à proteína G, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor de enzima (Rahimi *et al.*, 2016)

Mariano *et al.* (2020) verificaram que a atividade anti-inflamatória do harpagosídeo é mediada pela inibição das enzimas COX-1 e COX-2, diminuindo também a liberação de citocinas e NO. Em 2011, Zhang *et al.* demonstraram que o harpagosídeo precisa ser hidrolisado a um metabólito bioativo para ação anti-inflamatória. Apesar disso, a ação do harpagosídeo não explica a de todos os componentes de *H. procumbens*, o que sugere que outros compostos também estejam envolvidos na ação. Mais uma vez, se fazendo necessária uma maior pesquisa em cima de todos os componentes ativos de *H. procumbens*.

Um recente ensaio clínico randomizado controlado foi publicado em 2021 por Farpour *et al.*, com 38 pacientes com idades entre 40-60 anos, com artrite de joelho. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: A (20 pacientes) e B (18 pacientes). O grupo A seguiu com o tratamento a base de 2 comprimidos de 480mg de *H. procumbens* por um mês e o grupo B seguiu, por 15 dias, com o tratamento a base de 15mg de meloxicam. 8 pacientes foram excluídos durante o período de acompanhamento, seguindo com 15 pacientes em cada grupo. Verificaram, por fim, que *H. procumbens* é um tratamento eficaz e adequado no manejo da dor e melhora

da função em pacientes com artrite de joelho em curto prazo, podendo ser um bom substituto para AINES, sem efeitos colaterias graves.

5.3 Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae)

Em 2007, Savikin *et al.* estudaram a ação anti-inflamatória de extratos etanólicos de *Hypericum perforatum* e outras espécies por meio do teste de edema de rato induzido por carragenina. Os resultados indicaram que os extratos secos examinados de *H. perforatum*, possuem atividade anti-inflamatória. Entretanto, não houve ligação entre a quantidade de hipericina nos extratos com a atividade anti-inflamatória. A hipericina é um dos principais ativos das espécies *Hypericum* e seu papel na atividade anti-inflamatória de *Hypericum perforatum* e outras espécies de *Hypericum* ainda não é completamente elucidado. Foi demonstrado que a hipericina *in vitro* inibe a ativação induzida pelo TNF- α do fator de transcrição NF- κ B que está envolvido na resposta imunológica e de inflamação. O NF- κ B é ativado pelo estresse físico, oxidativo de produtos químicos produtores de vírus, radicais livres, bactérias, e citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas (IL-1, IL-2, LTB₄, TNF- α) e outros (Baeuerle e Henkel, 1994).

Também temos na literatura que o *Hypericum perforatum* tem ação antioxidante de inibição da produção de radicais livres (Hunt *et al.*, 2001; Silva *et al.*, 2005). Por outro lado, sabe-se que em macrófagos e outros tipos celulares, citocinas como interferon gama e lipopolissacarídeo induzem a co-expressão de óxido nítrico sintase indutível (iNOS) e COX-2. Tanto iNOS quanto COX-2 são responsáveis pela produção de mediadores pró-inflamatórios, óxidos nítrico e prostraglandinas (Lee *et al.*, 1992; Nussler e Billiar, 1993). Raso *et al.* (2002) e Abdel-Salam (2005), usando modelo de edema de pata induzido por carragenina em pequenos roedores mostraram atividade anti-inflamatória significativa de *H. perforatum*, provavelmente causada pela inibição de iNOS (Mattace Raso *et al.*, 2002; Tedeschi *et al.*, 2003) e expressão de COX-2 em macrófagos estimulados (Mattace Raso *et al.*, 2002). Foi ainda relatado que esse efeito foi obtido pela quercetina (Raso *et al.*, 2001). Estes resultados sugerem que em conjunto, os ativos das espécies *Hypericum*, são responsáveis por sua atividade anti-inflamatória. Novos estudos deverão ser realizados para tal afirmação.

Kumar, Singh e Bhattacharya (2000) averiguaram, através de extrato etanólico aquoso, padronizado a 50% com a variante indiana de *H. perforatum* sua atividade

anti-inflamatória e analgésica nas doses de 100 e 200mg/kg via oral. Foi usado edema de pata induzido por carragenina e granuloma induzido por bolinha de algodão para a atividade anti-inflamatória, enquanto movimento de cauda, placa quente e contorção induzida por ácido acético para avaliação da atividade analgésica, distinguindo a ação analgésica central e periférica. Foi visto que *H. perforatum* inibiu significativamente a resposta de contorção induzida pelo ácido acético e também potencializou a atividade da aspirina. Indometacina (20mg/kg, i.p) foi usada como padrão anti-inflamatório e pentazocina (10 mg/kg, i.p) e aspirina (25 mg/kg, i.p), foram usados como analgésicos padrão. Foi visto que o extrato de *H. perforatum* apresentou atividade anti-inflamatória e analgésica significativa em ambas as doses, em todos os métodos utilizados. Estes achados sugerem que a erva-de-são-joão exerce efeito analgésico pela inibição da síntese ou ação das prostaglandinas.

Sun *et al.* (2021) descreve astilbina como o principal ativo de *Hypericum perforatum*. E desenvolveram o trabalho com investigação do efeito da astilbina em condrócitos OA humanos e em camundongos. *In vitro*, foi visto que o pré-tratamento com astilbina inibe a superprodução induzida por LPS de citocinas ligadas à inflamação, como NO, PGE2, TNF- α e IL-6 e suprimiu, ainda, a superexpressão de enzima inflamatórias como iNOS e COX-2. Por outro lado, a astilbina preveniu a degradação induzida por LPS da matriz extracelular pela regulação negativa de MMP13 – metaloproteinases de matriz 13 e ADAMTS5 – uma desintegrina e metaloproteinase com trombospondina 5. Inibe também a formação do complexo TLR4/MD-2/LPS, bloqueando a ativação induzida por LPS da cascata de sinalização TLR4/NF- κ B. Nos estudos *in vivo*, astilbina demonstrou efeito condroprotetor nos modelos de camundongos com OA. Essas evidências demonstram um grande potencial para o ativo em questão. Novos estudos devem ser realizados a fim de averiguar outros parâmetros para o possível desenvolvimento de fármacos à base deste promissor ativo.

Jin *et al.* (2016) investigaram os efeitos dos hiperosídeos em sinoviócitos semelhantes à FLSs e o efeito na artrite induzida *in vitro* nas doses de 10, 50 e 100 μ mol/L via i.p por três semanas. Foi visto que o hiperosídeo inibiu a proliferação e migração induzida por LPS de forma dose-dependente. Além disso, o hiperosídeo também diminuiu a produção de TNF- α , IL-6, IL-1 e MMP-9 estimulada por LPS nas células e a fosforilação induzida por LPS de p65 e I κ B α e suprimiu a translocação nuclear induzida por LPS de p65 e ligação de DNA de NF- κ B nas células.

A erva-de-são-joão não possui muito artigos disponíveis na literatura para as condições estudadas. O seu uso popular é embasado pelos estudos demonstrados acima, embora seu mecanismo de ação ainda não seja completamente elucidado.

5.4 Canela-de-velho (*Miconia albicans* (Sw.) Steud., Melastomataceae)

Crems massageadores com o nome canela-de-velho são amplamente vendidos com a promessa de resultado imediato e apelo para o público mais velho. Em 2020, Greenhalgh realizou um levantamento observando que apenas dois produtos de uso externo (pomada, creme) continham extrato de *Miconia albicans* e que apenas cosméticos de uso externo são registrados na Anvisa. Popularmente vemos cápsulas, pós, folhas e garrafadas sendo vendidos em feiras e lojas de produtos naturais, que fazem a venda desses produtos como suplementos alimentares, os quais são isentos dos rigores sanitários. É necessário que os órgãos reguladores façam inspeções para controle e recolhimento da venda desses produtos já que não garantem segurança e eficácia ao consumidor.

Existem poucos estudos sobre *Miconia albicans* associados ao seu uso e atividade anti-inflamatória e analgésica. Estudos anteriores demonstram os compostos isolados esteroides, triterpenos e flavonoides (Pieroni *et al.*, 2011; Vasconcelos *et al.*, 2006). Vasconcelos *et al.* (2006) descrevem suas atividades analgésica e anti-inflamatória.

Esses triterpenos vêm sendo relacionados à inibição de liberação da histamina por mastócitos e inibição de atividade de lipoxigenase e ciclo-oxigenase, reduzindo fatores inflamatórios que são produzidos na cascata de ácido araquidônico, como a síntese e liberação de prostaglandinas E2 (PGE2) e supressão de leucotrienos B (Liu, 1995). O ácido oleanólico parece regular a atividade, secreção e expressão gênica de MMP-3, atuando diretamente nos condrócitos articulares, seu efeito condoprotetor é sustentado pela regulação da expressão gênica de proteases envolvidas na destruição da cartilagem articular na osteoartrite (Shen *et al.* 2017). Ainda conta com compostos fenólicos: quercetina, quercetina-3-O-glicosídeo, rutina, 3-(E) -p-cumaroil- α - amirina, e α -amirina, ácido epi- betulínico, o ácido ursólico e ácido epi-ursólico. Foi observada atividade antioxidante do extrato das folhas de *Miconia albicans* usando a quercetina como substância padrão (Pieroni, 2011).

Em 2006, Vasconcelos *et al.* averiguaram *in vitro* as atividades analgésicas e anti-inflamatórias do ácido ursólico (AU) e ácido oleanólico (OA), os principais ativos como mistura de extrato bruto de cloreto de metileno das partes aéreas de *Miconia albicans* como forma de investigar se esses compostos são responsáveis pela ação anti-inflamatória e analgésica da canela-de-velho. O AU inibiu a constrição abdominal de forma dose-dependente, com resultado semelhante à administração de ácido acetilsalicílico 100mg. AU e OA ainda apresentaram efeito anti-inflamatório significativo na dose de 40mg. A mistura isolada 65% AU e 35% OA não apresentou atividade analgésica e anti-inflamatória significativa. Podemos considerar que AU e OA foi efetivo com baixa ação, sugerindo que outros compostos sejam responsáveis pela atividade de *Miconia albicans*, já que o extrato bruto apresentou boa atividade.

Em 2008, Serpeloni *et al.* avaliaram a anticlastogenicidade de extratos do gênero: *M. albicans*, *M. cabucu*, *M. rubiginosa*, *M. stenostachya* através de micronúcleo. E somente *Miconia rubiginosa* e *Miconia stenostachya* apresentaram efeitos protetores. Os compostos foram caracterizados de forma qualitativa, uma nova investigação isolada se faz necessária.

Quintans-Júnior *et al.* (2020) avaliaram *in vivo* o perfil antiartrítico e anti-inflamatório de extrato etanólico de folhas de *M. albicans* em doses de 50 e 100mg/kg via oral em camundongos. Foram identificados 23 compostos por HPLC-DAD-ESI-MS/MS, incluindo rutina, que foi escolhida como marcador analítico. Reduziram significativamente a migração de leucócitos no modelo de pleurisia e reduziu os níveis de TNF- α e IL-1 β no lavado pleural. No modelo animal teve redução significativa dos comportamentos nociceptivos e hiperalgésicos demonstrados pelo teste de criação (e diminuiu a hiperalgesia mecânica. Melhora significativa na mobilidade no teste de campo aberto (dose de 100mg), aumento significativo da força de preensão da pata traseira. Redução do diâmetro do edema de joelho ipsilateral induzido, que foi relacionado a níveis reduzidos de IL-6 e TNF- α na articulação do joelho. Não foi encontrada lesão hepática no tratamento crônico, demonstrando ainda segurança no tratamento. Esses resultados colaboram para o uso da canela-de-velho nos sintomas da AR.

Gomes *et al.* (2021) realizaram o primeiro estudo clínico com 24 pacientes, 40 anos ou mais, com OA. Observaram que *M. albicans* apresenta efeitos analgésicos e anti-inflamatórios no tratamento de pacientes com OA de joelho em virtude da diminuição dos escores de dor, melhora da função e diminuição da efusão articular na

maioria dos pacientes estudados. Entretanto, o estudo foi realizado em apenas 9 pacientes. Mais estudos clínicos são necessários para desenvolvimento de terapia eficaz e segura.

Devido ao uso difundido de canela-de-velho e poucos dados da literatura, reforça-se a importância de novos estudos para comprovação da eficácia e segurança da planta.

5.5 Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. Ex Schult. DC (Rubiaceae))

Preparações de unha-de-gato são usadas graças às suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias, relacionadas ao efeito sinérgico de mais de um metabólito (Reinhard, 1999). O efeito citoprotetor foi relatado em 1998 por Sandoval-Chacon *et al.* e estes pesquisadores ainda relataram que o extrato aquoso da casca foi capaz de inibir a expressão de NO sintase induzida por lipopolissacarídeo, inibir a síntese de TNF- α e ativar do fator de transcrição nuclear kappa beta (NF-kB). Sandoval *et al.* sugerem que o mecanismo de ação primário anti-inflamatório deve ser graças à imunomodulação da via de supressão de TNF- α .

Em 2002, Aguilar *et al.* avaliaram *in vitro* as atividades anti-inflamatórias de dois extratos de *Uncaria tomentosa* e perceberam que esse efeito ocorre após 4h da administração. O extrato hidroalcoólico (50mg/kg) produziu efeito anti-inflamatório semelhante ao da indometacina (7mg/kg), enquanto o extrato liofilizado exibiu o mesmo efeito na dose de 200mg/kg. Esses resultados demonstram que ambos os extratos apresentam importantes resultados anti-inflamatórios, apresentando resultados mais robustos para o extrato hidroalcoólico, isso pode ser explicado pela maior concentração de ativos obtidos através da extração de mistura aquosa alcóolica.

Sandoval *et al.* (2002) trouxeram a comparação entre espécies *Uncaria tomentosa* e *Uncaria guianensis*, já que são usadas de forma intercambiável na medicina tradicional. E as duas espécies apresentaram ótimos resultados antioxidantes e potente supressão de TNF- α , a citocina associada à ativação imune e inflamação. Elas têm ações semelhantes, mas a *U. guianensis* foi mais potente nas determinações dos autores. Os autores sugerem ainda que a supressão da regulação da expressão gênica pode ser a “chave” para entender o mecanismo de ação e o

potencial terapêutico da unha-de-gato permanecem desconhecidos, sendo necessário novos estudos.

Rojas-Duran *et al.* 2012 e La Paz *et al.* 2016 demonstraram correlação entre atividade anti-inflamatória de *U. tomentosa* e seus ativos purificado com o teor de alcaloide pentacíclico de oxindol, particularmente a mitrafilina. Em 2019, Snow *et al.* demonstraram que a mitrafilina inibe NF- κ B e reduz a circulação de TNF- α e IL-6 em modelo de estimulação por LPS em macrófagos de camundongos.

Um estudo envolvendo novamente a mitrafilina, alcaloide oxindólico pentacíclico, considerado como o principal composto presente na casca de *U. tomentosa*, inibiu aproximadamente 50% da produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-17 e TNF- α após três dias de tratamento (30 mg/kg/ dia, por via oral). *Uncaria tomentosa* inibe o TNF- α de maneira dose-dependente (Allen-Hall *et al.* 2007, 2010; Rojas-Duran *et al.* 2012).

Castilhos *et al.* (2015) sustenta utilização do extrato de *U. tomentosa* como adjuvante no tratamento da artrite.

6 CONCLUSÃO

A osteoartrite e a artrite reumatoide limitam a qualidade de vida dos pacientes e diversas plantas medicinais são utilizadas na cultura popular para reduzir e tratar os sintomas das condições, já que não possuem cura e o tratamento farmacológico considera AINEs, que devem ser administrados por um período curto.

As plantas medicinais têm sido um importante recurso terapêutico desde os primórdios da humanidade. Entretanto, seu uso muitas vezes é feito através de conhecimento popular, o que não necessariamente significa que as plantas apresentarão resultado na prática e terão comprovação científica na literatura. O presente trabalho investiga se o uso popular de erva-baleeira, garra-do-diabo, erva-de-são-joão, canela-de-velho e unha-de-gato é seguro e eficaz.

A erva-baleeira e garra-do-diabo têm medicamentos fitoterápicos comercializados hoje no Brasil, e podem ser consideradas as duas plantas mais promissoras no tratamento da OA e AR. Para a erva-baleeira, o α -humuleno é considerado o principal ativo e inibe a produção de TNF- α e IL-1, citocinas relacionadas à inflamação, fornecendo menos sinais inflamatórios. Os resultados para a erva-baleeira foram satisfatórios, com diminuição do edema de pata de camundogos, além dos estudos demonstrarem sua influência sobre TNF- α , IL-1, COX-2.

A garra-do-diabo apresentou resultados contraditórios na literatura, divididos em: ineficaz, eficaz e nulo. Ainda não temos o mecanismo bem elucidado para esta planta mas o harpagosídeo parece ser o marcador, embora o glicosídeo verbascosídeo tenha apresentado efeitos inibitórios mais fortes. Os estudos comprovam sua ação anti-inflamatória e não há relatos de eventos adversos graves. É importante que novos estudos sejam feitos apenas com a garra-do-diabo para confirmação de sua segurança e eficácia. Sobre a erva-de-são-joão, a planta apresentou excelentes resultados de potencial ação anti-inflamatória, a hipericina parece ser a responsável pelos efeitos observados da planta e o hiperisídeo apresentou efeitos relevantes. A canela-de-velho tem poucos estudos disponíveis na literatura, com destaque para a melhora da inflamação. Para a unha-de-gato também foram encontrados poucos artigos sobre a sua ação anti-inflamatória e analgésica, mas estes corroboram com o uso popular.

Com o levantamento bibliográfico, pode-se concluir que todas as plantas envolvidas na presente monografia tem atuação na melhora das dores e sintomas de OA e AR, sendo promissoras e caso aliadas à mudança no estilo de vida do paciente, podem funcionar como boa alternativa às terapias convencionas. Porém, novas pesquisas devem ser realizadas pois os mecanismos não estão bem elucidados e é preciso investigar ainda a segurança e toxicidade do uso.

7 REFERÊNCIAS

- 120 - Erva Baleeira.** Mato Grosso do Sul (Gloria de Dourados):
Cadernos de Agroecologia – ISSN 2236-7934 – Vol 7, No. 2, Dez 2012.
- A BAEUERLE, P; HENKEL, T. **Function and Activation of NF-kappaB in the Immune System.** Annual Review Of Immunology, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 141-179, abr. 1994.
- ABDEL-SALAM, O. M. **Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats.** Scientific World Journal, v. 5, p. 586-95, 2005.

ACHE. *Cordia verbenacea* DC. Creme – 5mg. Disponível em:

[https://www.ache.com.br/arquivos/BU_ACHEFLAN-](https://www.ache.com.br/arquivos/BU_ACHEFLAN-CREME_ACHE_JUL2012.pdf)

[CREME_ACHE_JUL2012.pdf](https://www.ache.com.br/arquivos/BU_ACHEFLAN-CREME_ACHE_JUL2012.pdf). Acesso em: 16 abril. 2022

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 10, de 09 de março de 2010. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html. Acesso em: 13 de Outubro de 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 26, De 13 De Maio De 2014. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 13 de Outubro de 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 400, de 16 de fevereiro de 2017. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/cha-canela-de-velho-interditado-por-nao-ter-registro>. Acesso em: 13 de Outubro de 2021.

AGUILAR, José L, *et al.* **Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae).** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 271-276, jul. 2002.

AL-ASMARI, Abdulrahman K.; *et al.* **A Review of Hepatoprotective Plants Used in Saudi Traditional Medicine.** Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine, [S.L.], v. 2014, p. 1-22, 2014.

ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino de, *et al.* **Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 114, n. 3, p. 325-354, dez. 2007.

ALLEN-HALL, Lisa, *et al.* **Treatment of THP-1 cells with *Uncaria tomentosa* extracts differentially regulates the expression of IL-1 β and TNF- α .** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 109, n. 2, p. 312-317, jan. 2007.

ALLEN-HALL, Lisa, *et al.* ***Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF- α inhibitor through NF- κ B.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 127, n. 3, p. 685-693, 17 fev. 2010.

ALLENSPACH, N. & DIAS, M. **Frugivory by birds on *Miconia albicans* (MELASTOMATACEAE), in a fragment of cerrado in São Carlos, southeastern Brazil**. Brazilian Journal of Biology, v. 72, n. 2, p. 407–413, 2012.

ANAUATE, M.C.C.; TORRES, L.M.B.; MELLO, S.B.V. **Uso dos fitoterápicos, *Harpagophytum procumbens* (garra-do-diabo) e *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato) no tratamento da osteoartrite de coluna lombar**. 2009

ANDERSEN, Monica L, *et al.* **Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats**. Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 91, n. 2-3, p. 325-330, abr. 2004.

Apsen Farmacêutica S/A. *Harpagophytum procumbens*. Cápsulas – 20mg harpagosídeo. Disponível em:

<https://www.apsen.com.br/bula/Arpadol/Bula-Arpadol-Profissional.pdf>.

Acesso em: 16 abril. 2022

ANVISA. **Painel de notificações de Farmacovigilância**. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia)

[br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia)

[analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia). Acesso em: 24 jul. 2022.

ARJONA, F. B. S., *et al.* **Aspectos Etnobotânicos E Biogeografia De Espécies Medicinais E / Ou Rituais Comercializadas No**. Caminhos De Geografia, v. 8, p. 41–50, 2007.

AZEVEDO, Bruna Cestari, *et al.* **Aqueous extracts from *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. reduce bronchial hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma**. Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 218, p. 76-89, maio 2018.

BAGHDIKIAN, B., *et al.* **An Analytical Study and Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri***. Planta Medica, [S.L.], v. 63, n. 02, p. 171-176, abr. 1997.

BALUNAS, Marcy J.; KINGHORN, A. Douglas. **Drug discovery from medicinal plants**. Life Sciences, [S.L.], v. 78, n. 5, p. 431-441, dez. 2005.

BASTING, Rosanna Tarkany, *et al.* ***Pterodon pubescens* and *Cordia verbenacea* association promotes a synergistic response in antinociceptive model and improves the anti-inflammatory results in animal models**. Biomedicine & Pharmacotherapy, [S.L.], v. 112, p. 108693, abr. 2019.

BELAICHE, P. **Etude clinique de 360 cas d'arthrose traités par le nébulisat aqueux d'*Harpagophytum procumbens***. Phytotherapie 1: 22-28. 1982.

BODINI, Renata Barbosa, *et al.* **Antioxidant and anti-inflammatory properties of orally disintegrating films based on starch and hydroxypropyl methylcellulose incorporated with *Cordia verbenacea* (erva baleeira) extract**. International Journal Of Biological Macromolecules, [S.L.], v. 159, p. 714-724, set. 2020.

BOOM B. & DELPRETE P. ***Uncaria*: Plants central French Guiana**. Brittonia, v.46, n.2. p.105-125. 1994.

BRANDÃO, D.C. *et al.* **Estudo fase III, duplo-cego, aleatório, comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da *Córdia verbenácea* e do diclofenaco dietilamônio, em pacientes portadores de contusões, entorses, traumas e lesões musculares, com início inferior a 24 horas**. Rev. Bras. Med., v.63, n. 8, p. 408-415, 2006.

BRASIL. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p.

BURGER, J. F. W.; BRANDT, E.V.; FERREIRA, D. **Iridoid and phenolic glycosides from *Harpagophytum procumbens***. Phytochemistry, v. 26, p. 1453-1457, 1987.

CASTILHOS, Lívia G.; *et al.* **Effect of *Uncaria tomentosa* extract on purinergic enzyme activities in lymphocytes of rats submitted to experimental adjuvant arthritis model**. BMC Complementary And Alternative Medicine, [S.L.], v. 15, n. 1, 20 jun. 2015.

- CHANTRE, P., *et al.* **Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis.** Phytomedicine, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 177-183, jun. 2000.
- CHOPRA, *et al.* **Glossary of Indian Medicinal Plants.** ICAR Pub. New Delhi, p. 9. 1956.
- CHRISTENSEN, R.; ASTRUP, A.; BLIDDAL, H.. **Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? a randomized trial.** Osteoarthritis And Cartilage, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 20-27, jan. 2005.
- CHRUBASIK, S, *et al.* **Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract Doloteffin® in patients with pain in the lower back, knee or hip.** Phytomedicine, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 181-194, jan. 2002.
- CHRUBASIK, S., *et al.* **A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain.** Phytomedicine, [S.L.], v. 12, n. 1-2, p. 1-9, jan. 2005.
- CHRUBASIK, S.; *et al.* **Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin®.** Phytomedicine, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 371-376, jun. 2007.
- CHUNG, Hwa-Jin, *et al.* **Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 179, p. 66-75, fev. 2016.
- COIMBRA IB; Pastor EH; Greve JMD; Puccinelli MLC; Fuller R; Cavalcanti FS; Maciel FMB; Honda E. **Osteoartrite (artrose): tratamento.** Rev. Bras. Reumatol. vol.44 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2004
- Comissão de Osteoartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Osteoartrite (Artrose) – Cartilha para pacientes. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011.** Disponível em: <http://www.dol.inf.br/Html/CartilhaOsteoartrite/CartilhaOsteoartrite.pdf>
- CONROZIER, T. *et al.* **A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain.** Altern Ther Health Med, v. 20, n. Suppl 1, p.32-37, 2014.

- CORRÊA, José Guilherme de Souza, *et al.* **Chemical profile, antioxidant and anti-inflammatory properties of *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae) fruits extract.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 273, p. 113979, jun. 2021.
- DE CAMPOS RO, *et al.* **Antioedematogenic and antinociceptive actions of NPC 18521, a novel bradykinin B2 receptor antagonist.** Eur J Pharmacol. 316:277- 86. 1996.
- DESMET, P. **Health risks of herbal remedies: an update.** Clinical Pharmacology & Therapeutics, [S.L.], v. 76, n. 1, p. 1-17, jul. 2004.
- DI ROSA, M.; GIROUD, J.P.; WILLOUGHBY, D. A. **Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carragenin and turpentine.** J. Path., 104: 15-29, 1971.
- DUTRA, Rafael C, *et al.* **Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives.** Pharmacological Research, [S.L.], v. 112, p. 4-29, out. 2016.
- Elisabetsky E 2003. **Direitos de propriedade intelectual e distribuição equitativa de benefícios no contexto de inovação tecnológica.** In: Anais do I Simpósio de Etnobiologia e Etnoecologia da região Sul: aspectos humanos da biodiversidade. Florianópolis: SBEE, p. 170-174
- ERNST, E. **Herbal medicines: where is the evidence?** British Medical Journal, v. 321, n. 12, p. 395-396, 2000.
- FARPOUR, Hamid Reza; RAJABI, Najme; EBRAHIMI, Bahareh. **The Efficacy of Harpagophytum procumbens (Teltonal) in Patients with Knee Osteoarthritis: a randomized active-controlled clinical trial.** Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine, [S.L.], v. 2021, p. 1-8, 19 out. 2021.
- FELDMANN, M. **Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis.** Nature Reviews Immunology 2002; 2: 364–371. 2002.
- FERNANDES, Elizabeth S., *et al.* **Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*.** European Journal Of Pharmacology, [S.L.], v. 569, n. 3, p. 228-236, ago. 2007.

GENTRY, A. **A field guide to the families and genera of woody plants of northwest Southamerica**. Conservation Internacional. Washington, DC. 411p. 1993.

GEORGIEV, Milen I, *et al.* **Harpagoside: from kalahari desert to pharmacy shelf**. Phytochemistry, [S.L.], v. 92, p. 8-15, ago. 2013.

GHASEMIAN, Mona; OWLIA, Sina; OWLIA, Mohammad Bagher. **Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines**. Advances In Pharmacological Sciences, [S.L.], v. 2016, p. 1-11, 2016.

GILLIGAN JP, *et al.* **Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. Inflammation**. 18:285–92. 1994.

GOMES, Thiago P. O, *et al.* **Miconia albicans and Curcuma longa herbal medicines positively modulate joint pain, function and inflammation in patients with osteoarthritis: a clinical study**. Inflammopharmacology, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 377-391, 16 jan. 2021.

GOTTLIEB, Otto R, *et al.* **Biodiversidade: o enfoque interdisciplinar brasileiro**. Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 97-102, 1998.

GREENHALGH, Lucas. **Canela-de-velho: uma perspectiva sobre a venda irregular de plantas medicinais**. 2020. Disponível em:

<https://www.plantaciencia.com/colunistas>. Acesso em: 24 jul. 2022.

GYURKOVSKA, Valeriya, *et al.* **Anti-inflammatory activity of Devil's claw in vitro systems and their active constituents**. Food Chemistry, [S.L.], v. 125, n. 1, p. 171-178, mar. 2011.

Haag-Berruier HAAG-BERRUIER , M.; KUBALLA, B.; ANTON, R.

Dosage des glucoiridoides totaux dans la racine d'*Harpagophytum procumbens* DC and *Harpagophytum zeheri* DECNE. Planta Medica, v. 12, p. 197-206, 1978.

Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meisn. Royal Botanic Gardens Kew / **Plants of the World Online**. Disponível em:

<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:675824-1>.

Acesso em: 13 de novembro de 2021.

HASEEB, Abdul; ANSARI, Mohammad Yunus; HAQQI, Tariq M.. **Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human**

osteoarthritis chondrocytes. Journal Of Orthopaedic Research, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 311-320, 4 maio 2016.

HATANAKA, Junya, *et al.* **In vitro and in vivo Characterization of New Formulations of St. John's Wort Extract with Improved Pharmacokinetics and Anti-nociceptive Effect.** Drug Metabolism And Pharmacokinetics, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 551-558, 2011.

HEITZMAN ME, Neto CC, Winiarz E, Vaisberg AJ, Hammond GB.. **Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae).** Phytochemistry 66: 5–29. 2005.

HENDERSON, L.; YUE, Q. Y.; BERGQUIST, C.; GERDEN, B.; ARLETT, P. **St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes.** The Journal of Clinical Pharmacology, v.54, n.4, p.349-356, 2002.

HOLTMANN, Helmut; RESCH, Klaus.

Cytokines. Naturwissenschaften, [S.L.], v. 82, n. 4, p. 178-187, abr. 1995.

HOLTMANN, Helmut; RESCH, Klaus. **Cytokines.** Naturwissenschaften, [S.L.], v. 82, n. 4, p. 178-187, abr. 1995.

HUANG, Nan, *et al.* **The inhibition of lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by 4 compounds in *Hypericum perforatum* extract is partially dependent on the activation of SOCS3.** Phytochemistry, [S.L.], v. 76, p. 106-116, abr. 2012.

HUANG, Tom Hsun-Wei, *et al.* **Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-κB activation.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 104, n. 1-2, p. 149-155, mar. 2006.

HUNT, Emily J, *et al.* **Effect of St. John's wort on free radical production.** Life Sciences, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 181-190, jun. 2001.

HWANG SB, *et al.* **Release of platelet activation factor and its involvement in the first phase of carrageenin-induced rat foot edema.** Eur J Pharmacol. 120:33–41. 1986.

Hypericum perforatum L. Royal Botanic Gardens Kew / **Plants of the World Online.** Disponível em:

<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:433719-1>.

Acesso em: 14 de novembro de 2021.

INABA, Kazunori, *et al.* **Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages.** Journal Of Natural Medicines, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 219-222, 23 fev. 2010.

JANG, Mi-Hyeon, *et al.* ***Harpagophytum procumbens* Suppresses Lipopolysaccharide-Stimulated Expressions of Cyclooxygenase-2 and Inducible Nitric Oxide Synthase in Fibroblast Cell Line L929.** Journal Of Pharmacological Sciences, [S.L.], v. 93, n. 3, p. 367-371, 2003.

JANG, Seon-A, *et al.* **Hyperoside suppresses tumor necrosis factor α -mediated vascular inflammatory responses by downregulating mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B signaling.** Chemico-Biological Interactions, [S.L.], v. 294, p. 48-55, out. 2018.

JIN, Xiang-Nan, *et al.* **Hyperoside exerts anti-inflammatory and anti-arthritic effects in LPS-stimulated human fibroblast-like synoviocytes in vitro and in mice with collagen-induced arthritis.** Acta Pharmacologica Sinica, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 674-686, 4 abr. 2016.

JURGENSEN, S, *et al.* **Involvement of 5-HT receptors in the antinociceptive effect of.** Pharmacology Biochemistry And Behavior, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 466-477, jul. 2005.

KAPOOR, Mohit, *et al.* **Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis.** Nature Reviews Rheumatology, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 33-42, 30 nov. 2010.

KASZKIN, M., *et al.* **Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects.** Phytomedicine, [S.L.], v. 11, n. 7-8, p. 585-595, nov. 2004.

KIM, Tae Kon; PARK, Kyoung Sik. **Inhibitory effects of harpagoside on TNF- α -induced pro-inflammatory adipokine expression through**

PPAR- γ activation in 3T3-L1 adipocytes. Cytokine, [S.L.], v. 76, n. 2, p. 368-374, dez. 2015.

KIPKORE, Wilson, *et al.* **A study of the medicinal plants used by the Marakwet Community in Kenya.** Journal Of Ethnobiology And Ethnomedicine, [S.L.], v. 10, n. 1, 20 fev. 2014

KOLASINSKI, Sharon L.; NEOGI, Tuhina; HOCHBERG, Marc C.; OATIS, Carol; GUYATT, Gordon; BLOCK, Joel; CALLAHAN, Leigh; COPENHAVER, Cindy; DODGE, Carole; FELSON, David. 2019

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 149-162, 6 jan. 2020.

KUBIN, A., *et al.* **Hypericin-the facts about a controversial agent.** Current Pharmaceutical Design, v. 11, n. 2, p. 233–253, 2005.

KUMAR V, SINGH PN, BHATTACHARYA SK. **Anti-stress activity of Indian *Hypericum perforatum* L.** Indian J Exp Biol. 2001 Apr;39(4):344-9.

LANHERS, MC, *et al.* **Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*.** Planta Med; 58(2): 117-123. 1992.

LAPAZ, Sergio Montserrat-De, *et al.* **Mitraphylline inhibits lipopolysaccharide-mediated activation of primary human neutrophils.** Phytomedicine, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 141-148, fev. 2016.

LAUS, G. **Advances in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*.** Phytotherapy Research, v.18, p.259–274, 2004.

LEE, SH, *et al.* **Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide.** J. Biol. Chem. 267:25934–25938. 1992.

LEMAIRE, I., *et al.* **Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (uña de gato).** Journal of Ethnopharmacology, v.64, p.109-115, 1999.

LIM, Dong, *et al.* **Analgesic Effect of *Harpagophytum procumbens* on Postoperative and Neuropathic Pain in Rats.** Molecules, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1060-1068, 16 jan. 2014.

LIMA, Tamires C., *et al.* **Evidence for the involvement of IL-1 β and TNF- α in anti-inflammatory effect and antioxidative stress profile of the standardized dried extract from *Miconia albicans* Sw. (Triana) Leaves (Melastomataceae).** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 259, p. 112908, set. 2020.

LINDE, Klaus; BERNER, Michael M; KRISTON, Levente. **St John's wort for major depression.** Cochrane Database Of Systematic Reviews, [S.L.]. 8 out. 2008.

LIU, Tao, *et al.* **Prostaglandin E 2 deficiency causes a phenotype of aspirin sensitivity that depends on platelets and cysteinyl leukotrienes.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 110, n. 42, p. 16987-16992, out. 2013.

MACIEL, Maria Aparecida M, *et al.* **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares.** Química Nova, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 429-438, maio 2002.

MAHOMED, Ismail M.; OJEWOLE, John A. O. **Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract.** Phytotherapy Research, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 982-989, dez. 2004.

MARIANO, Alessia, *et al.* **Antiarthritic Effects of a Root Extract from *Harpagophytum procumbens* DC: novel insights into the molecular mechanisms and possible bioactive phytochemicals.** Nutrients, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 2545, 23 ago. 2020.

MAŠKOVIĆ, P.Z, *et al.* Phenolic content, antioxidant and antifungal activities of acetonic, ethanolic and petroleum ether extracts of *Hypericum perforatum* L. **Hemijška industrija**, v.65, n.2, p159 - 164, 2011.

MERAL G.E, Karabay N.U. ***In vitro* antibacterial activities of three *Hypericum* species from West Anatolia.** Turk. Electron. J. Biotechnol. 2002:6–10.

MILLS S, Bone K. **Principles and Practice of Phytotherapy.** Harcourt Publishers Ltd: Londres. 2000.

Moconia albicans (Sw.) Steud. Royal Botanic Gardens Kew / **Plants of the World Online**. Disponível em:

<https://powo.science.kew.org/taxon/1125568-2>. Acesso em: 13 de novembro de 2021.

MOREIRA, L. **Avaliação da atividade tóxica em artemia salina leach. De extratos de duas espécies da família melastomataceae**. Anápolis, 2013.

Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. **Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis**. J Rheumatol 2002;29:678-681.

MYERS, Stephen. **A combined phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis**. Biologics: Targets & Therapy, [S.L.], p. 33, fev. 2010.

NAGATA, Jason M, *et al.* **Medical pluralism on Mfangano Island: use of medicinal plants among persons living with hiv/aids in suba district, kenya**. Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 135, n. 2, p. 501-509, maio 2011.

NANTEL, F., *et al.* **Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenaninduced inflammation**. Abr. Aj. APharmacol., 128: 853-859, 1999.

Natulab Laboratório S.A. *Harpagophytum procumbens*. Comprimidos revestidos – 18mg harpagosídeo. Disponível em:

https://natulab.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Arpynflan-Bula_Paciente-1.pdf. Acesso em: 16 abril. 2022

NEGRINI, Stefano *et al.* **The effectiveness of combined bracing and exercise in adolescent idiopathic scoliosis based on SRS and SOSORT criteria: a prospective study**. BMC Musculoskeletal Disorders, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2014.

NUSSLER, Andreas K.; BILLIAR, Timothy R.. **Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase**. Journal Of Leukocyte Biology, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 171-178, ago. 1993.

- OLIVEIRA, D.M.S.; LUCENA, E.M.P. **O uso de plantas medicinais por moradores de Quixadá–Ceará.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Campinas, v.17, n.3, p.407-412, 2015.
- OLIVEIRA, D.M.S; LUCENA, E.M.P. **O uso de plantas medicinais por moradores de Quixadá–Ceará.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 407-412, set. 2015.
- QUITAS, Nassima Abdelouahab; HEARD, Charles M. **A novel ex vivo skin model for the assessment of the potential transcutaneous anti-inflammatory effect of topically applied *Harpagophytum procumbens* extract.** International Journal Of Pharmaceutics, [S.L.], v. 376, n. 1-2, p. 63-68, jul. 2009.
- PARK, Kyoung Sik. **A Systematic Review on Anti-Inflammatory Activity of Harpagoside.** Journal Of Biochemistry And Molecular Biology Research, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 166-169, 2016.
- PASSOS, Giselle F., *et al.* **Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 110, n. 2, p. 323-333, mar. 2007.
- PEÑALOZA, Evelyn Maribel Condori, *et al.* **CHEMICAL COMPOSITION VARIABILITY IN THE *Uncaria tomentosa*(cat's claw) WILD POPULATION.** Química Nova, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 3-4, 2015.
- PEREIRA, Duarte; RAMOS, Elisabete; BRANCO, Jaime. **Osteoarthritis.** Acta Médica Portuguesa, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 99, 9 out. 2014.
- PEREIRA, R.C.A; LOPES, J.V.M. **Aspectos Botânicos, Etnobotânicos, Agronômicos e Fitoquímicos de Unha-de-Gato.** Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2006..
- PEREIRA, R.C.A; LOPES, J.V.M. **Aspectos Botânicos, Etnobotânicos, Agronômicos e Fitoquímicos de Unha-de-Gato.** EMBRAPA, 2006.
- PIERONI L.G, *et al.* **Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana leaves.** Molecules, 2011.

- QUINTANS-JÚNIOR, Lucindo J., *et al.* **Dereplication and quantification of the ethanol extract of *Miconia albicans* (Melastomaceae) by HPLC-DAD-ESI-/MS/MS, and assessment of its anti-hyperalgesic and anti-inflammatory profiles in a mice arthritis-like model: evidence for involvement of $\text{tnf-}\alpha$, $\text{il-1}\beta$ and il-6 .** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 258, p. 112938, ago. 2020.
- RAHIMI, Arian, *et al.* **Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and anti-analgesic compound from *Harpagophytum procumbens* based on their interactions with COX-2 enzyme.** Asian Pacific Journal Of Tropical Disease, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 227-231, mar. 2016.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. **Pharmacology.** Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 234. 2003.
- RASO, Giuseppina Mattace, *et al.* **Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1.** Life Sciences, [S.L.], v. 68, n. 8, p. 921-931, jan. 2001.
- RASO, Giuseppina Mattace, *et al.* **In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*.** Journal Of Pharmacy And Pharmacology, [S.L.], v. 54, n. 10, p. 1379-1383, out. 2002.
- REA R. L. 1995. **Cinchona y la tribu Cinchoneae (Rubiaceae) en Bolivia, actualización sistemática, fitoquímica y actividad antimalárica.** 183p. Tese (Graduação)- Universidade Mayor de San Andrés de La Paz, Bolivia, 1995.
- REFSIO, C., *et al.* **Clinical assessment of efficacy and safety from *Cordia verbenacea* standardized extract in tendinitis and chronic miofacial pain patients.** Revista Brasileira de Medicina, 62, 40-46. 2005.
- REINHARD K-H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.: **cat's claw, uña de gato, or saventaro.** J Alter Compl Med. 1999; 5: 143-151.
- REIS, C.; BIERAS, A.C.; SAJO, M.G. **Anatomia foliar de Melastomataceae do cerrado do Estado de São Paulo.** Revista Brasileira de Botânica, v. 28, n.3, 2005.

- Rezende MU, Campos GC, Pailo AF. **Conceitos atuais em osteoartrite**. Acta Ortop Bras. [online]. 2013;21(2):120-2.
- ROBBRECHT, E. Tropical woody Rubiaceae: **characteristic features and progressions, contributions to a new sub familial classification**. Opera Botanical, v. 7, n.1, p. 1-271, 1998.
- ROJAS-DURAN, R., *et al.* **Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark**. Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 143, n. 3, p. 801-804, out. 2012.
- ROSIS RG, Massabki OS, Kairalla M. **Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência**. Rev Bras Clin Med. 2010;8(2):101-108.
- SALVEMINI, D, *et al.* **Endogenous nitric oxid enhances prostaglandin production in a model of renal inflammation**. J. Clin. Invest., 93: 1940-1947, 1994.
- SALVEMINI, D., *et al.* **Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation**. Br. J. Pharmacol., 118: 829-838, 1996.
- SANDOVAL, M, *et al.* **Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content**. Phytomedicine 9: 325-337, 2002.
- SANDOVAL, M., *et al.* **Cat's Claw inhibits TNF- α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection**. Free Radical Biology & Medicine, v.29, n.1, p.71–78, 2000.
- SANDOVAL-CHACÓN; THOMPSON; *et al.* **Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of nf-kb**. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1279-1289, dez. 1998.
- SANTOS, Pedro A. G., *et al.* **Composition of the essential oil of *Hypericum foliosum* Aiton from five Azorean islands**. Flavour And Fragrance Journal, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 283-286, set. 1999.z
- SARTORI-CINTRA, Angélica Rossi; AIKAWA, Priscila; CINTRA, Dennys Esper Correa. **Obesidade versus osteoartrite: muito além da sobrecarga mecânica**. Einstein (São Paulo), [S.L.], v. 12, n. 3, p. 374-379, 29 ago. 2014.

- SAVIKIN, Katarina, *et al.* **Antiinflammatory activity of ethanol extracts of *Hypericum perforatum* L., *H. barbatum* Jacq., *H. hirsutum* L., *H. richeri* Vill. and *H. androsaemum* L. in rats.** *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 176-180, 2007.
- SCHOPOHL, P.; GRÜNEBERG, P.; MELZIG, M.F. **The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells.** *Fitoterapia*, [S.L.], v. 110, p. 157-165, abr. 2016.
- SERPELONI, Juliana Mara, *et al.* **Avaliação in vivo da anticlastogenicidade de extratos de plantas medicinais do gênero *Miconia* através do teste do micronúcleo.** *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 47, 15 jul. 2008. Universidade Estadual de Londrina.
- SERTIÉ, J.A.A., *et al.* **Pharmacological Assay of *Cordia verbenacea*; Part 1. Anti-Inflammatory Activity and Toxicity of the Crude Extract of the Leaves.** *Planta Medica*, 54: 7-10, 1988.
- SERTIÉ, J.A.A., *et al.* **Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* III: oral and topical anti-inflammatory activity and gastrotoxicity of a crude leaf extract.** *Journal of Ethnopharmacology*, 31: 239-247, 1991.
- SERTIÉ, J.A.A., *et al.* **Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract.** *Phytomedicine*, 12(5): 338-344, 2005.
- SERTIÉ, Jayme, *et al.* **Anti-Inflammatory Activity and Sub-Acute Toxicity of Artemetin¹.** *Planta Medica*, [S.L.], v. 56, n. 01, p. 36-40, fev. 1990.
- SHEN, Xing-Xing, *et al.* **Contentious relationships in phylogenomic studies can be driven by a handful of genes.** *Nature Ecology & Evolution*, [S.L.], v. 1, n. 5, 10 abr. 2017.
- SILVA JÚNIOR, *et al.* **Plantas medicinais caracterização e cultivo.** Florianópolis: EPAGRI, 71 p. Boletim Técnico, 68. 1995.
- SILVA, B.A., *et al.* **Phytochemical and antioxidant characterization of *Hypericum perforatum* alcoholic extracts.** *Food Chemistry*, v.90, n.1-2, p.157-67, 2005.

SNOW A.D., *et al.* **The Amazon rain forest plant *Uncaria tomentosa* (cat's claw) and its specific proanthocyanidin constituents are potent inhibitors and reducers of both brain plaques and tangles.** *Sci. Rep.* 2019;9:561.

Sociedade Brasileira de Reumatologia. BRASIL, 2022. **Osteoartrite (Artrose).** Disponível em:

<https://www.reumatologia.org.br/doencas/principais-doencas/osteoartrite-artrose/>. Acesso em: 24/06/2020

STEYEMARK, J.A. **Rubiaceae.** In: **LASER, T. Flora de Venezuela.** Caracas, Ve: Instituto Botánico, Dirección de Recursos Naturales Renovables, Ministerio de Agricultura y Cria, Caracas, v.9. p.1-2070. 1974.

STOCHLA K, Maslinski S. **Carrageenan-induced oedema in the rat paw-histamine participation.** *Agents Actions*; 12:201–2. 1982.

STOJANOVIC, G.; DORDEVIC, A.; SMELCEROVIC, A.. **Do Other Hypericum Species Have Medical Potential As St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)?** *Current Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 20, n. 18, p. 2273-2295, 1 abr. 2013

SUN, Kai, *et al.* **Hyperoside ameliorates the progression of osteoarthritis: an in vitro and in vivo study.** *Phytomedicine*, [S.L.], v. 80, p. 153387, jan. 2021.

TEDESCHI E, *et al.* **Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1 α (STAT-1 α) activation.** *J Pharmacol Exp Ther* 307: 254-261. 2003.

Toledo ACO, *et al.* **Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica.** *Rev Lecta*, 2003; 21(1/2):7-13.

TYLER, V. E. **The Honest Herb.: A sensible guide to the use of herbs and related remedies.** 3.ed. New York: Pharmaceutical Products, 1993.

Uncaria tomentosa (Willd. Ex Schult.) DC. Royal Botanic Gardens Kew / **Plants of the World Online.** Disponível em: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:768322-1>. Acesso em: 13 de novembro de 2021.

UNGER, Matthias; FRANK, Andreas. **Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction.** Rapid Communications In Mass Spectrometry, [S.L.], v. 18, n. 19, p. 2273-2281, 16 set. 2004.

Upton R. St. John's wort – *Hypericum perforatum*. Herbalgram 40: 1–32. 1997.

VAN ASSCHE, G., RUTGEERTS, P. **Anti-TNF agents in Crohn's disease.** Expert Opinion on Investigational Drugs. 9:103–111. 2000.

Varronia curassavica Jacq. Royal Botanic Gardens Kew / **Plants of the World Online.** Disponível em:

<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:262640-2>.

Acesso em: 13 de novembro de 2021.

VASCONCELOS MAL, *et al.* **In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of ursolic acid and oleanolic acid from *Miconia albicans* (Melastomataceae).** Z Naturforsch C J Biosci. 61(7-8): 477-482. 2006.

VENTRELLA, Marília Contin; MARINHO, Cristina Ribeiro. **Morphology and histochemistry of glandular trichomes of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae) leaves.** Revista Brasileira de Botânica, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 457-467, set. 2008.

WARNOCK, Mary, *et al.* **Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders.** Phytotherapy Research, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 1228-1233, 2007.

WEGENER, T. **Devil's Claw: from African traditional remedy to modern analgesic and antiinflammatory.** Herbal Gram, 50: 47-54, 2000.

WEGENER, Tankred; LÜPKE, Niels-Peter. **Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.).** Phytotherapy Research, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 1165-1172, dez. 2003.

Wong A, Townley SA. **Herbal medicines and anaesthesia.** Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain. 2011;11(1):14-17.

WURM, Martin, *et al.* **Pentacyclic Oxindole Alkaloids from *Uncaria tomentosa* Induce Human Endothelial Cells to Release a Lymphocyte-Proliferation-Regulating Factor.** *Planta Medica*, [S.L.], v. 64, n. 08, p. 701-704, dez. 1998.

ZEVALLOS P. P.; Lombardi, I. & Bernal Y. Agrotecnología para el cultivo de la uña de gato o bejuco de agua". In: Martínez, J. V.; Bernal, H. J.; Cáceres, A. 2000. In: **Fundamentos de agrotecnología para el cultivo de plantas medicinales Iberoamericanas.** Santafé de Bogotá, Colombia. Convenio Andrés Bello/Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. p463- 492. 2000.

ZHANG Q, Zhao JJ, Xu J, Feng F, Qu W. **Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Uncaria*.** *J Ethnopharmacol* 173: 48–80. 2015

ZHANG, Liu qiang, *et al.* **Effects of β -glucosidase hydrolyzed products of harpagide and harpagoside on cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 19, n. 16, p. 4882-4886, ago. 2011.

ZHANG, W, *et al.* **EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the eular standing committee for international clinical studies including therapeutics (escisit).** *Annals Of The Rheumatic Diseases*, [S.L.], v. 64, n. 5, p. 669-681, 1 maio 2005.