



Rubiáceas brasileiras com potencial anti-inflamatório

Brazilian rubiaceae with anti-inflammatory potential

Rubiáceas brasileñas con potencial anti-inflamatório

DOI: 10.55905/rdelosv17.n56-001

Originals received: 04/29/2024

Acceptance for publication: 05/27/2024

Ana Paula Azevedo Barros da Silva

Mestre em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia

Instituição: Universidade Federal do Acre

Endereço: Rio Branco – Acre, Brasil

E-mail: ana.azevedo2013@gmail.com

Dionys de Souza Almeida

Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: souzadionys@gmail.com

Ana Maria Sampaio Assreuy

Pós-Doutora em Biologia Molecular

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Fortaleza – Ceará, Brasil

E-mail: anassreuy@gmail.com

Renildo Moura da Cunha

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal do Acre

Endereço: Rio Branco – Acre, Brasil

E-mail: renildomcunha@yahoo.com.br

RESUMO

A busca por novas estratégias terapêuticas para tratar doenças inflamatórias, com foco em produtos naturais como ferramentas alternativas tem aumentado. Este manuscrito revisa espécies brasileiras pertencentes à família Rubiaceae, com seus respectivos fitoconstituintes que apresentam atividades e mecanismos anti-inflamatórios em modelos experimentais. Para a busca foram utilizadas as bases de dados eletrônicas Web of Science, Pubmed, Science Direct e “Periódicos CAPES” e os sites World Flora Online Plant List e Re flora para verificar a ocorrência da planta no Brasil. Sessenta e cinco (65) manuscritos foram selecionados contemplando 39 espécies. Muitas espécies de Rubiaceae exibem atividades farmacológicas através da inibição de citocinas, mediadores derivados de lipídios e enzimas, entre outros mediadores do processo inflamatório. Nossos achados revelam *Uncaria tomentosa* e *Morinda citrifolia* como as mais estudadas. Assim, esta revisão fornece atualizações importantes sobre estas espécies ressaltando-



as como fontes promissoras de compostos para o desenvolvimento de novos e complementares medicamentos anti-inflamatórios.

Palavras-chave: rubiáceas, inflamação aguda, mediadores inflamatórios, produtos naturais, Brasil.

ABSTRACT

The search for novel therapeutic strategies to treat inflammatory diseases has been increasing with a focus on natural products as alternative tools. This manuscript reviews Brazilian species belonging to the Rubiaceae Family, with their respective phytoconstituents that exhibit antiinflammatory activities and mechanisms in experimental models. The electronic databases Web of Science, Pubmed, Science Direct, and “Periódicos CAPES” were used for the search and the home pages of World Flora Online, Plant List, and Re flora to verify the plant occurrence in Brazil. Sixty-eight (65) manuscripts selected include 39 species. Many species of Rubiaceae exhibit pharmacological activities via inhibition of cytokines, lipid-derived mediators, and enzymes among other mediators of the inflammatory process. Our findings reveal *Uncaria tomentosa* and *Morinda citrifolia* as the most studied. Hence, this review provides important updates on these species as promising sources of compounds for the development of novel and complementary anti-inflammatory medicines.

Keywords: rubiaceae, acute inflammation, inflammatory mediators, natural products, Brazil.

RESUMEN

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para tratar enfermedades inflamatorias con un enfoque en productos naturales como herramientas alternativas ha aumentado. Este manuscrito revisa especies brasileñas pertenecientes a la familia Rubiaceae, con sus respectivos fitoconstituyentes que presentan actividades y mecanismos antiinflamatorios en modelos experimentales. Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos electrónicas Web of Science, Pubmed, Science Direct y "Periódicos CAPES", así como los sitios World Flora Online Plant List y Re flora para verificar la presencia de la planta en Brasil. Se seleccionaron sesenta y cinco (65) manuscritos que incluyen 39 especies. Muchas especies de Rubiaceae muestran actividades farmacológicas a través de la inhibición de citocinas, mediadores derivados de lípidos y enzimas, entre otros mediadores del proceso inflamatorio. Nuestros hallazgos revelan *Uncaria tomentosa* y *Morinda citrifolia* como las más estudiadas. Así, esta revisión proporciona actualizaciones importantes sobre estas especies, destacándolas como fuentes prometedoras de compuestos para el desarrollo de nuevos y complementarios medicamentos antiinflamatorios.

Palabras clave: rubiáceas, inflamación aguda, mediadores inflamatorios, productos naturales, Brasil.



1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas com a finalidade de combater doenças é hábito milenar de comunidades tradicionais, habitantes de florestas tropicais de países em desenvolvimento e vem sendo alternativa terapêutica devido ao fácil acesso e a grande diversidade destes ambientes em contraponto ao alto custo, difícil acesso e efeitos colaterais dos medicamentos alopáticos (da Rocha et al., 2021; Páscoa Júnior; Souza, 2021).

Os produtos naturais são benéficos à saúde, quando utilizados de forma racional e adequada. Constituem fonte significativa de componentes químicos, responsáveis por efeitos biológicos com propriedades medicinais (Li et al., 2020). É sempre muito importante a realização de estudos multidisciplinares (etnobotânicos, etnofarmacológicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos) para comprovação da efetividade terapêutica (Iukava et al., 2021). Para a validação do uso, há de se avaliar riscos e benefícios, doses adequadas, garantindo assim, a segurança do usuário (Pedroso et al., 2021).

Estima-se que aproximadamente 20% do total de espécies de plantas existentes no mundo está no Brasil e que a grande diversidade é resultante da variação do clima, relevo e biomas existentes no país (Gilbert et al., 2022). Essa diversidade de plantas é de grande valia para várias atividades econômicas, como alimentícia, ornamental e especialmente para a indústria de cosméticos e medicamentos, visto que muitos destes têm origem direta ou indireta de produtos naturais (Calixto, 2019). O objetivo desse estudo é informar as espécies da família Rubiaceae que ocorrem no Brasil, demonstradas experimentalmente com atividades anti-inflamatórias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A inflamação é um processo protetor do organismo, no qual células imunes e não imunes são ativadas para proteger o hospedeiro contra a invasão de bactérias, vírus, toxinas e infecções, com a finalidade de reparo e recuperação tecidual (Pereira et al., 2021).

Na inflamação ocorrem eventos vasculares e celulares que causam sinais clínicos como vermelhidão e edema, hipertermia e dor (Medzhitov, 2021). Esses eventos que ocorrem na resposta inflamatória envolvem a participação de células imunes, como macrófagos, mastócitos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas, mediadores inflamatórios como citocinas (TNF- α ,



interferons), quinases (p38 quinase, JNKs, MAP quinase), fatores de transcrição (NF- κ B) e metaloproteínas de matriz (MMPs), além da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Zhang et al., 2020; Megha et al., 2021).

A resposta inflamatória ocorre frente a uma ameaça, sendo extinta quando essa ameaça deixa de existir. Entretanto, vários fatores podem levar a não resolução da inflamação e torná-la crônica provocando alterações importantes na fisiologia celular e em órgãos e tecidos, aumentando o risco de várias doenças (Furman, et al., 2019). A presença de inflamação em doenças – incluindo as neurodegenerativas, aterosclerose, sepse, diabetes mellitus, câncer e dentre outras, além de processos crônicos como alergias, osteoartrite, artrite reumatoide – vem sendo identificada e descrita como fator determinante do surgimento, severidade e agravamento destas (Etienne et al., 2021).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), assim como corticosteróides e opióides, são fármacos que atuam nos mecanismos de inflamação, dor e febre. Porém, apresentam efeitos adversos e seus usos prolongados podem causar sérios danos ao funcionamento do organismo e à saúde (Marques et al., 2022). Diante disso, é crescente o interesse pela descoberta de produtos naturais com ação anti-inflamatória com menos efeitos adversos (Arulselvan et al., 2016; Nunes et al., 2020). Neste contexto, a família Rubiaceae é amplamente conhecida por suas propriedades medicinais com destaque para ação anti-inflamatória.

2.1 FAMÍLIA RUBIACEAE

A família Rubiaceae, pertencente à ordem Gentianales, foi descrita em 1789 por Antoine Laurent de Jussieu (WFO, 2023) e possui esse nome devido à tinta vermelha produzida pelas raízes de suas plantas utilizadas para tingir tecidos (Pereira, 2007). É considerada a quarta família mais representativa em número de espécies dentre as Angiospermas, superada apenas pelas famílias Orchidaceae, Asteraceae e Fabaceae. As Rubiáceas representam cerca de 13.765 espécies em 611 gêneros, distribuídos de forma cosmopolita, com maior concentração nas regiões tropicais e subtropicais, principalmente em florestas úmidas de baixa a média altitude e poucas ocorrências em regiões temperadas e frias da Europa e norte do Canadá (Torres-Leite et al., 2018; Vidallon; Arriola, 2023). No Brasil, apresentam 1.406 espécies, distribuídas em 126 gêneros (Fonseca et al., 2020).



A família Rubiaceae divide-se em três subfamílias: Cinchonoideae, Ixoroideae e Rubioideae (Fonseca et al., 2020) e é composta por plantas de diferentes hábitos desde ervas, epífitas, lianas, arbustos, subarbustos e até árvores de grande e médio porte, sendo que a maioria das espécies são árvores de pequeno porte ou arbustos (WFO, 2023). Apresenta morfologia de fácil reconhecimento em campo por suas folhas simples, geralmente oposto-cruzadas, de margem inteira e venação peninérvia, com pequenas domácias abaxiais nas nervuras laterais, estípulas interpeciolares, flores raramente solitárias, dispostas em várias inflorescências terminais ou axilares, isostêmones, corolas na maioria das vezes gamopétalas, estames epipétalos e ovário geralmente ínfero (Torres-Leite et al., 2018; Romero et al., 2022; WFO, 2023;). Os frutos podem ser secos ou carnosos e as sementes às vezes aladas (Mariano; Mendes, 2023; WFO, 2023).

2.1.1 Importância econômica

As plantas da família Rubiaceae são de grande importância para a sociedade, pois nela estão inseridas plantas de elevado valor econômico, apresentando espécies ornamentais como *Gardenia ellis*, *Ixora* L., *Mussaenda Burm ex. L.* e *Calycophyllum spruceanum*, alimentícias como o café (*Coffea* L), que contém várias substâncias farmacologicamente ativas, como a cafeína, e o jenipapo (*Genipa* L), que possui frutos comestíveis e é utilizado na fabricação de doces, vinhos e licores, além de espécies madeireiras, destacando-se os gêneros *Morinda* L, *Genipa* L, *Capirona* Spruce, *Calycophyllum* DC. e *Chimarrhis* Jacq. (Queiroz; Machado, 2007; Barros et al., 2015; Ruzza et al., 2020).

2.1.2 Aspectos etnobotânicos

A família Rubiaceae também inclui gêneros de interesse farmacológico sendo utilizada na área terapêutica e na medicina popular, para fabricação de fitofármacos e fitoterápicos e até cosméticos. A unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC e *U. guianensis* (Aubl.) Gmel) têm sido utilizadas para o tratamento de gastrite, úlcera gástrica, artrite, asma, diabetes, câncer e outras condições inflamatórias (Da Paixão et al., 2021). O mulateiro (*Calycophyllum spruceanum*) é conhecido pelo seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, entre outros



(Peixoto et al., 2018; Sarquis et al., 2019) e a quineira (*Cinchona* L.) é usada no tratamento da malária (De Melo Nascimento et al., 2018; Vidallon; Arriola, 2023).

O uso medicinal de várias partes da planta *Genipa americana* L. sob várias formas de preparos, em diferentes comunidades do Brasil, tem sido descrito, tais como no tratamento de câncer, diabetes, anemia, icterícia, doenças do estômago, intestinos, rins, útero e ovários, infecções sexualmente transmissíveis e outras, como regulador menstrual; hidropisia, gripe, asma e tosse alérgica; úlceras de origem escorbútica, reumatismo e reparação de fraturas (Ruzza et al., 2020). Outras propriedades também foram descritas, tais como adstringente, antibiótica e anti-inflamatória, diurética, depurativa, anti-hemética, purgativa, vermífuga e antidiarreica (Dickson, 2021).

Além das espécies mais conhecidas, várias outras da família Rubiaceae são utilizadas no tratamento de doenças, graças aos seus compostos bioativos. Espécies do gênero *Mitracarpus* são utilizadas como antioxidante, inseticida, sedativo, antifúngico, antidiabético, antiinflamatório, antipirético, antibacteriano, anti-leishmania, esquistossomicida, antidiarreico e anticancerígeno (Ekalu, 2021). *Alibertia edulis* é utilizada no tratamento de disenteria, problemas hepáticos e digestivos; hérnias, diabetes, afecções de pele, pneumonia, dismenorréia; como anti-hipertensivo, no auxílio da circulação sanguínea, bem como antisséptico urinário, adstringente, antidiarreico analgésico, anti-inflamatório; cicatrizante, calmante e antitumoral (De Castro; Cardoso, 2021). *Coutarea hexandra*, conhecida como quina-quina roxa, é utilizada para tratar gripe, sinusite, asma, febre e dores generalizadas, além de dores de dente, de cabeça e enxaqueca (Santos et al., 2018); também como expectorante, no tratamento de doenças respiratórias e pulmonares, na redução da inflamação uterina e distúrbios menstruais e reumatismo (Ferreira Macedo et al., 2018). A espécie *Tocoyena formosa* C ham. & Schltdl. (conhecida como jenipapinho) é utilizada para lesões, hematomas, fraturas, reumatismo, hematomas ósseos, inchaços e luxações, pancadas, descamação da pele e como cicatrizante (Ferreira Macedo et al., 2018; Santos et al., 2018). Ainda nesse estudo, *Guettarda angélica* (Angélica brava) também foi citada no tratamento de asma, cólica menstrual, febre e constipação intestinal. *Palicourea rigida* Kunth, popularmente conhecida como “gritadeira”, “bate caixa” e “douradão”, é uma planta utilizada na medicina popular como antifúngico, diurético, hipotensor, antiulcerogênico, cicatrizante, anti-inflamatório, antitussígeno e também no tratamento de dores de estômago e renais, inflamações ovarianas, problemas de pele e em doenças do aparelho urinário (Pinheiro et



al., 2018; Rocha et al., 2022). No mesmo gênero, *Palicourea coriacea* (Cham.) K Schum., (“douradinha-do-campo”) tem sido utilizada para doenças renais (De Souza et al., 2021).

As espécies acima descritas e outras espécies no Brasil, conhecidas regionalmente, são utilizadas pelas populações no tratamento de enfermidades e tem sido alvo de estudos para verificar sua ação em processos inflamatórios.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases Science Direct, Web of Science, Pub-Med e Periódicos CAPES. Os descritores “rubiaceae”, “anti-inflamatório” (anti-inflammatory), “inflamação” (inflammation), “efeito anti-inflamatório” (anti-inflammatory effects) e “Brasil” (Brazil) foram utilizados como palavras-chave no mecanismo de busca, e os operadores booleanos “AND” (e) e “OR” (ou) para interligar os termos. Os sites World Flora Online (WFO) Plant List e Re flora foram utilizados para verificar a ocorrência das plantas e apenas as plantas que ocorrem no Brasil foram incluídas nesta revisão. Foram incluídos artigos publicados em inglês e Português e consideradas as publicações que descrevem protocolos experimentais para verificar a atividade anti-inflamatória de extratos, frações ou substâncias isoladas. Não foram incluídos artigos incompletos, artigos que não tratavam de estudo de atividade anti-inflamatória, artigos de revisão, dados referentes ao uso tradicional/etnobotânico, publicações em anais de eventos e trabalhos de conclusão de curso (graduação e pós-graduação). A triagem dos trabalhos deu-se em princípio pelo título, seguindo-se do resumo. Caso atendesse os critérios de seleção seguia-se pela leitura do artigo completo para confirmar sua inclusão e extração dos dados, ou sua exclusão.

4 RESULTADOS

Foram recuperadas 697 publicações com os termos utilizados dos quais 393 trabalhos foram pré-selecionados após refinamento das buscas nas bases (Quadro 1). A partir de então, os artigos publicados em Português ou Inglês, que mostraram a atividade anti-inflamatória das espécies brasileiras pertencentes à família Rubiaceae em estudos experimentais foram selecionados. Após remoção de artigos repetidos e seleção por meio da leitura dos títulos e



resumos, os artigos foram submetidos à análise de materiais e métodos. Com base nos critérios de inclusão foram selecionados 71 artigos para leitura completa, sendo 65 incluídos nesta pesquisa. Destes, 16 eram estudos *in vitro*, 38 estudos *in vivo*, 10 os quais realizaram testes pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* e 01 de ensaio clínico envolvendo seres humanos (Tabela 1).

Quadro 1. Resultados recuperados por base antes e após refinamento de busca

Base	Registros recuperados inicialmente	Registros após refinamento inicial
Science Direct	562	278
Web of Science	43	38
Pubmed	58	54
Periodicos Capes	23	23
total	686	393

Fonte: Da Silva, APAB

Tabela 1. Tipos e quantidades de estudos por espécie

Tipo de estudo	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In vitro e in vivo</i>	<i>In vitro</i> e ensaio clínico
Espécie				
<i>Alibertia edulis</i>	1	0	0	0
<i>Calycophyllum spruceanum</i>	0	1	0	0
<i>Chiococca alba</i>	1	0	0	0
<i>Chomelia obtusa</i>	0	1	0	0
<i>Coffea arábica</i>	0	1	0	0
<i>Coffea canéfora</i>	0	1	0	0
<i>Genipa americana</i>	0	0	1	0
<i>Guettarda platypoda</i>	0	1	0	0
<i>Guettarda pohliana</i>	0	1	0	0
<i>Guettarda viburnoides</i>	0	1	0	0
<i>Ixora brevifolia</i>	0	1	0	0
<i>Mitracarpus frigidus</i>	1	1	1	0
<i>Morinda citrifolia</i>	1	5	4	0
<i>Palicourea crocea</i>	0	1	0	0
<i>Palicourea minutiflora</i>	0	1	0	0
<i>Palicourea rígida</i>	0	1	0	0
<i>Palicourea tomentosa</i>	0	2	0	0
<i>Psychotria colorata</i>	0	1	0	0
<i>Psychotria leiocarpa</i>	0	1	0	0
<i>Psychotria myriantha</i>	1	0	0	0
<i>Psychotria nuda</i>	1	0	0	0
<i>Psychotria schlechtendaliana</i>	0	1	0	0
<i>Psychotria suterella</i>	1	0	0	0
<i>Psychotria capitata</i>		0	0	0
<i>P. glaziovii</i>		0	0	0
<i>P. leiocarpa</i>		0	0	0
<i>P. nuda</i>	1	0	0	0
<i>P. pubigera</i>		0	0	0
<i>P. racemosa</i>		0	0	0
<i>P. ruellifolia</i>		0	0	0



<i>P. stachyoides</i>		0	0	0
<i>P. suterella</i>		0	0	0
<i>P. vellosiana</i>		0	0	0
<i>Remijia ferrugínea</i>	1	0	0	0
<i>Rudgea viburnoides</i>	0	1	0	0
<i>Sabicea brasiliensis</i>	0	1	0	0
<i>Sabicea grisea</i>	0	2	0	0
<i>Simira grazielae</i>	0	1	0	0
<i>Tocoyena formosa</i>	0	1	0	0
<i>Tocoyena sellowiana</i>	0	1	0	0
<i>Uncaria guianensis</i>	0	0	1	1
<i>Uncaria tomentosa</i>	7	9	2	0
<i>Uncaria guianensis</i> e <i>Uncaria tomentosa</i>	0	0	1	0
Total	16	38	10	1

Fonte: Da Silva, APAB

Com registros de 39 espécies, as mais expressivas foram *Uncaria tomentosa* (unha de gato) e *Morinda citrifolia* (Noni), com 19 e 10 estudos, respectivamente. Os resultados mostraram que além das espécies mais conhecidas da família Rubiaceae, outras também são de interesse como agente atuante ou como fonte de substâncias com eficácia para atenuar ou abolir a inflamação. De todos os estudos, os *in vivo* são os que mais se destacam, mimetizando agravos que acometem seres humanos como a osteoartrite, diabetes e endometriose, ou sintomas e processos que participam de várias enfermidades como a dor e o edema em decorrência da inflamação (Tabela 2).

Tabela 2. Ação anti-inflamatória das espécies rubiáceas em modelos experimentais. Material utilizado e efeito demonstrado nos testes.

Espécie/nome popular	Material de estudo (Extrato/Fração/Substância)	Efeito Anti-inflamatório	Autores
<i>Alibertia edulis</i> "arapuruí", "puruzinho", "puruí-pequeno", "apuruí" e "marmelada"	Extrato aquoso das folhas (AELE) e constituintes: rutina e ácido cafeico	AELE e seus constituintes inibiram a agregação plaquetária induzida por diferentes agonistas, incluindo AA; AELE e ácido cafeico inibiram a atividade da COX 1 e 2. Rutina inibiu COX- 1	Lescano et al., 2021
<i>Calycophyllum spruceanum</i> " Mulateiro"	Extrato hidroalcoólico das cascas (HECSb)	Inibiu a dor causada pela formalina na fase inflamatória; inibiu o edema induzido por formalina, carragenana e PGE2. Apresentou efeito antihiperciceptivo na dor de origem inflamatória. Protegeu o tecido plantar dos animais tratados com HECSb comparado aos grupos Carragenana e PGE2.	Da Silva et al., 2018
<i>Chiococca Alba</i> "cipó- cruzeiro", "cainca", "cainana", "caninana", "cipó- cruz", "purga-preta", "raiz- preta"	Saponinas isoladas dos extratos das raízes (sapCa)	Diminuíram os níveis de nitrito em até 86% e de TNF- α em até 68% em macrófagos (raw 264.7) estimulados com lipopolissacarídeo (LPS)	Borges et al., 2013
<i>Chomelia obtusa</i> "viuvinha"	Extrato bruto metanólico das folhas e fração Clorofórmio/metanol (COCM)	Inibiram o edema de orelha induzido por óleo de Cróton em até 57%	De Barros et al., 2008
<i>Coffea arábica</i> "Cafeeiro"	Extratos aquosos dos grãos de café verde (CAV); torra clara (CATC), média (CATM) e escura (CATE) e cafés em pó tradicional (TRAD) e descafeinado (DESC). Os ácidos caféico (98%), clorogênico (95%), neoclorogênico (98%), quínico (98%) e nicotínico (98%) e cloridrato de trigonelina (98%)	Atividade antihiperciceptiva no modelo de artrite gotosa induzida por cristais de urato monossódico (MSU). Diminuíram a migração de neutrófilos para a articulação fêmur-tibial de camundongos artríticos; reduziu significativamente a concentração de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no lavado intraarticular.	Matosinhos et al., 2022

<i>Coffea canephora</i> Cafeeiro	Creme lipossômico de extrato de células-tronco de <i>C. canephora</i> (LSCECC)	A aplicação tópica de LSCECC permitiu melhor regeneração da pele, com as lesões tornando-se progressivamente menos inflamadas; diminuiu significativamente a concentração das enzimas Mieloperoxidase (MPO) e N-acetil-β-d-glicosaminidase (NAG); redução significativa de concentração de TNF-α, IL-6 e aumento significativo na produção de IL-10 e aumento significativo na produção de TGF-β; redução do infiltrado inflamatório no local da ferida e aumento significativo dos níveis de VEGF.	Guidoni et al., 2023
<i>Genipa americana</i> "Geniapo"	Fração polissacarídica do extrato das folhas	Efeitos antiplaquetários e antiinflamatórios na inflamação aguda induzida por zimosan e modulada por P-selectina, PGE 2, PLA 2, PAF, NO e serotonina plaquetária.	De Araujo et al., 2024
<i>Guettarda platypoda</i> "Angélica"; "Angélica do mato"	Extrato metanólico das raízes (CDE)	Reduziu a migração de leucócitos polimorfonucleares na peritonite induzida por carragenana	Pina et al., 2012
<i>Guettarda pohliana</i> Angélica; Angélica do mato	Extrato metanólico das folhas e frações: hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidrometanólica e extrato metanólico das raízes e frações: hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidrometanólica.	O extrato e frações das folhas inibiu o edema de orelha induzido por óleo de <i>Cróton</i> em até 68%. Extrato bruto e as frações das raízes inibiram o edema em até 46%.	Testa et al., 2012
<i>Guettarda viburnoides</i> "veludo branco"	Extrato bruto metanólico das folhas (EGV) e frações: n-hexano (HF) clorofórmio (CF) EtOAc (EAF) e aquoso-metanol (AMF).	O extrato bruto e as frações reduziram o edema de orelha em até 77%. Também foram eficazes na inibição da atividade da MPO tecidual acima de 60%.	Naressi et al., 2015
<i>Ixora brevifolia</i> "Jasmim-do-mato"	Extrato bruto (CE), metanólico e frações: n-hexano (HF), (HPF, obtido a partir de HF) e clorofórmio (CF) dos ramos.	Inibição moderada (49,4%) a alta (68,8%) do edema de orelha e inibição da atividade da MPO em até 81,5%	Medina et al., 2018
<i>Mitracarpus frigidus</i> "carqueja-miúda"	Extrato metanólico (MFM) e fitocomplexo (MFM/βCD) produzido pelo método de Co precipitação do	MFM e MFM/βCD são anti-inflamatórios in vitro: inibição da formação de malondialdeído (MDA) por macrófagos estimuladas por LPS. Redução da produção de NO; redução de MMP-9/MMP-2 (metaloproteinases) em células de fibroblastos	Ferreira et al., 2023

	extrato metanólico das folhas juntamente com β -ciclodextrina		
	Extrato aquoso das partes aéreas (MFAq)	O MFAq reduziu os níveis de NO em todas as concentrações testadas em células estimuladas por LPS; mostrou diminuição do edema de orelha em ambos os testes (óleo de <i>Croton</i> e fenol)	Lemos et al., 2022
	Extrato metanólico das partes aéreas (MFM)	Reduziu o edema de pata induzido por carragenana, os teores de malondialdeído (MDA), atividade da catalase, e a expressão de COX-2; na peritonite por carragenana inibiu a migração de leucócitos e neutrófilos; reduziu o edema de orelha; mostrou efeitos anti-proliferativos no modelo de granuloma de algodão.	Fabri et al., 2014
	Polissacarídeos do fruto	Reduziu o dano intestinal na colite induzida por ácido acético; reduziu a atividade da MPO e os teores de GSH, MDA, NO ₃ /NO ₂ , citocinas pró-inflamatórias e expressão de COX-2.	Batista et al., 2020
	Extrato bruto de semente de noni, fração solúvel de TCA 2,5% e proteína de transferência de lipídios estável ao calor, designada Mc LTP1, purificada das sementes do noni	Por via oral ou intraperitoneal, reduziu a dor inflamatória induzida por ácido acético em camundongos e ambas as fases da dor induzida pela formalina.	Campos et al., 2016
	Lignina alcalina isolada do extrato aquoso das folhas	Promoveu ativação e diferenciação de células imunes, induziu aumento de citocinas anti-inflamatórias (perfil Th2); inibição da produção de óxido nítrico	Cruz et al., 2023
<i>Morinda citrifolia</i>	Proteína de transferência lipídica (Mc LTP1) purificada a partir de farinha de semente de noni desengordurada	Diminuição significativa nos teores de IL-6; aumento significativo de IL-10; Mc LTP 1 restaurou os níveis renais de GSH, e diminuiu a atividade da MPO renal.	Marinho et al., 2020
"Noni"	Proteína de transferência lipídica (Mc LTP1) purificada a partir de farinha de semente de Noni desengordurada	Atuou na mucosite experimental reduzindo áreas erosivas e ulcerativas e o infiltrado inflamatório; redução dos teores das citocinas IL-1 β , IL-6 e KC no duodeno. redução da iNOS	Do Carmo et al., 2022
	Polissacarídeo extraído dos frutos (Noni-PLS)	Reduziu o edema de pata induzido por carragenana e a lesão inflamatória no tecido da pata de camundongo; reduziu o edema induzido por dextrana, histamina, serotonina e bradicinina e os níveis de MPO e GSH no tecido da pata; na peritonite induzida por carragenana, reduziu a migração de leucócitos totais e neutrófilos e os níveis de MPO e GSH; reduziu o número de contorções abdominais induzidas por ácido	Guimarães Sousa et al., 2018

		acético e o tempo de resposta na fase inflamatória do teste da formalina.	
	Proteína de transferência lipídica (<i>McLTP1</i>) purificada a partir de farinha de semente de noni desengordurada	inibiu o edema de pata induzido por carragenana em camundongos; reduziu a atividade da mieloperoxidase (MPO), diminuiu o teor de TNF- α , IL-1 β e IL-6 e aumentou o teor de IL-10 nas patas inflamadas; inibiu o edema de pata induzido por dextrana; na peritonite induzida por carragenana, inibiu a infiltração de leucócitos totais e de neutrófilos.	Campos et al., 2017
	Suco do fruto 100% (NFJ)	Preservou a arquitetura intestinal na colite induzida por sulfato de dextrano sódico, reduziu a produção de NO, a atividade de MPO e os teores de citocinas inflamatórias (TNF- α e IFN- γ e IL-17) no intestino.	De Sousa et al., 2017
	Extrato aquoso das folhas (AEMC)	Diminuiu significativamente a produção de óxido nítrico <i>in vitro</i> ; reduziu a dor inflamatória induzida por ácido acético em ratos e a migração de leucócitos (predominantemente migração de neutrófilos) para a cavidade peritoneal na peritonite induzida por carragenana.	Serafini et al., 2011
	Extrato aquoso das folhas (AEMC)	Efeito inibitório em neutrófilos, células leucocitárias migração e nível de TNF- α nos exsudados pleurais no modelo de pleurisia induzida por carragenana	Serafini et al., 2015
<i>Palicourea crocea</i> “douradina”, “douradão” e “douradão-do-campo”	extrato metanólico das folhas e galhos (MEPC) e alcalóide croceaína A (PC-1)	Reduziu o edema de pata, o exudato proteico e a migração leucocitária induzida por carragenana no exsudato pleural; reduziu a hiperalgesia induzida por carragenana e a resposta ao frio por acetona em camundongos.	Formagio et al., 2019
<i>Palicourea minutiflora</i>	Extrato metanólico bruto (EB), fração não alcalóide clorofórmio (FCA), clorofórmio alcalóide (FCB), clorofórmio alcalóide-metanol (FCM) e frações aquosas (FAQ), e os alcalóides indólicos monoterpênicos 1 e 2 (ácido estritosidínico, o ácido estritosidínico (1) e a vincosamida (2)) obtidos das partes aéreas.	Efeito inibitório significativo sobre o edema de orelha induzido por óleo de cróton e sobre a atividade da mieloperoxidase	De Moura et al., 2021

<i>Palicourea rígida</i> "bate-caixa", "gritadeira" ou "chapéu-de-couro"	Extrato etanólico das folhas (EEPR)	inibiu significativamente o edema em todos os agentes avaliados: óleo de cróton, ácido araquidônico, fenol e capsaicina; inibiu o edema com redução da infiltração de células inflamatórias e vasodilatação; inibiu as atividades da MPO e da NAG.	Pinheiro et al., 2018
<i>Palicourea tomentosa (Aubl.) Borhidi</i> (sinônimo <i>Psychotria poeppigiana Müll. Arg</i>)	Extrato metanólico das folhas	reduziu a inflamação e os parâmetros hiperalgésicos induzidos por carragenana; reduziu a nocicepção induzida por formalina em ambas as fases e sensibilidade ao frio.	Formagio et al., 2022
"beijo de negro" e "chapéu do diabo"	Óleo essencial (EOPP)	Inibição da hiperalgésia mecânica e ao frio com eficácia acima de 46% (EOPP) e 58% (compostos principais).	Formagio et al., 2022
<i>Psychotria colorata</i> "perpétua-do-mato", "repolho", "Erva-de-rato"	Extrato aquoso das folhas. Alcalóides isolados das folhas e flores	Redução da dor inflamatória induzida por ácido acético e ambas as fases da dor induzida pela formalina	Elisabetsky et al., 1995
<i>Psychotria leiocarpa</i> "cafeeiro do mato"; "Grandiúva-de-anta"	Extrato metanólico das folhas (ME-PL) e Vincosamida (PL-1) (a partir da purificação da subfração CF -PL-4)	Diminuição significativa do edema induzido por carragenana, inibiu a migração de leucócitos na pleurisia induzida por carragenana; efeitos anti-hiperalgésicos e inibição da atividade da AChE	Formagio et al., 2019
<i>Psychotria myriantha</i>	Extrato etanólico das folhas, extrato alcalóide das partes aéreas e duas substâncias: ácido estritosidínico e Myrianthosina	Inibiram a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares	Simões-Pires et al., 2006
<i>Psychotria nuda</i> "casca d'anta", "grandiúva-d'anta"	Extrato metanólico de folhas e galhos	Inibidores do NO em cultura de macrófagos estimulados por LPS	De Carvalho et al., 2019
<i>Psychotria schlechtendaliana</i>	O extrato bruto (CE), suas frações (hexano FH, clorofórmio FC, acetato de etila FEA, FHM hidrometanólico, clorofórmio alcalóide FCOH, FAq (alcalóide aquosa) e alcalóide majoritário (1)	Reduziu o edema de orelha em até 97% redução da atividade da MPO	Corrêa et al., 2023

<i>Psychotria suterella</i> "cafezinho-roxo-da-mata"	Extrato metanólico das folhas e frações diclorometano, acetato de etila e n-butano e compostos isolados	Inibição de NO em macrófagos estimulados por LPS	De Carvalho Júnior et al., 2021
<i>Psychotria capitata</i> Ruiz & Pav.; <i>P. pubigera</i> Schtdl.; <i>P. ruellifolia</i> (Cham. & Schtdl.) Müll. Arg.; <i>P. stachyoides</i> Benth. <i>P. suterela</i> Müll. Arg.; <i>P. glaziovii</i> Müll. Arg.; <i>P. leiocarpa</i> Cham. & Schtdl., <i>P. nuda</i> (Cham. & Schtdl.) Wawra, <i>P. pubigera</i> Schtdl., <i>P. racemosa</i> Rich. <i>P. vellosiana</i> Benth.	Extratos etanólicos das folhas	Inibiram a produção de óxido nítrico por macrófagos estimulados por LPS	Moraes et al., 2011
<i>Remijia ferruginea</i> "quina da serra", "quina mineira" ou "quina de remijo"	Extrato etanólico das folhas	Reduziu a liberação de TNF- α por células THP-1 estimuladas com LPS	Campana et al., 2015
<i>Rudgea viburnoides</i> "Congonha", "congonha-de-bugre" e "bugre"	Extrato etanólico das folhas (CERV) e Frações hexano, acetato de etila e n-butanol.	Na disfunção metabólica e inflamatória experimental reduziu leucócitos e células mononucleares, diminuiu os teores de citocinas inflamatórias no fígado e no tecido adiposo e aumentou os de anti-inflamatórias no fígado; também melhorou a tolerância à glicose, atenuou a insensibilidade à insulina e reduziu os níveis séricos de colesterol total, resistina e células imunes circulantes.	Almeida et al., 2018
<i>Sabicea brasiliensis</i> "Sangue-de-cristo"	Extrato metanólico das raízes e frações hexânica, clorofórmica, acetato de etila, butanólica e hidrometanólica.	Diminuição da atividade da MPO pela inibição do recrutamento de neutrófilos no edema de orelha induzido por óleo de cróton	Batista et al., 2014

<i>Sabicea grisea</i> "Sabi-sabi"	Ácido siaresinólico (siaresinol, SA) isolado das folhas	Reduziu a resposta à dor inflamatória induzida por ácido acético no abdômen e formalina na pata; diminuiu o número de leucócitos totais e de neutrófilos, teor de proteínas e teores de TNF- α , IL-1 β e CXCL1 na pleurisia experimental	De Oliveira et al., 2015
	Octacosanol, isolado da fração hexânica do extrato etanólico das folhas	Extrato etanólico, fração hexano e octacosanol inibiram as contrações abdominais em camundongos induzidas por ácido acético com envolvimento dos receptores alfa 2-adrenérgicos; o octacosanol reduziu a resposta nociceptiva na fase inflamatória do teste da formalina; diminuiu o recrutamento de leucócitos totais para a cavidade pleural e a concentração de TNF- α na pleurisia induzida por carragenana.	de Oliveira et al., 2012
<i>Simira graziellae</i> "arariba- vermelha"	Extrato metanólico e partições (SGM)	Inibiu as contrações; reduziu o tempo de lambida nas duas fases do teste da formalina; inibiu o edema de pata induzido e a migração de leucócitos induzida por carragenana; inibiu a produção de TNF- α	Dos Santos et al., 2019
<i>Tocoyena formosa</i> "Jenipapo bravo", "Jenipapo do campo"	Extrato hidroetanólico das folhas (TFLHE)	Possui atividade antinociceptiva de natureza central e periférica, envolvendo a ativação dos sistemas opióide, glutamatérgico, L-Arginina/NO e vanilóide (TRPV1); inibiu as duas fases do teste da formalina, sugerindo mecanismos inibitórios na nocicepção neurogênica e inflamatória	Cesário et al., 2018
<i>Tocoyena sellowiana</i> "Jenipapinho", "jenipaparana"	Extrato hexano e etanólico das cascas do caule e frações metanólica, clorofórmica, acetato de etila, butanólica e aquosa.	Inibição da IL-1 β e da COX-2 no modelo de periodontite experimental.	Ribeiro et al., 2018
<i>Uncaria guianensis</i> "Unha de gato"	Extrato aquoso	Atenuou a dor associada à atividade nos escores de avaliação do paciente e do médico em pacientes com osteoartrite do joelho(estudo clínico); melhora significativa nos índices destas doenças com o tempo de tratamento; reduziu a concentração de TNF- α e PGE2 em macrófagos estimulados por LPS	Piscoya et al., 2001
<i>Uncaria guianensis</i>	Extrato etanólico das folhas	Inibiu o edema de pata elicitado por zimosan; inibiu significativamente a formação de edema induzido por ovalbumina (edema alérgico); inibiu significativamente o extravasamento de proteínas para a cavidade pleural e o número total de leucócitos e neutrófilos na pleurisia induzida por	Carvalho et al., 2006

		zimosan; inibiu o acúmulo total de leucócitos pela inibição do recrutamento de neutrófilos e eosinófilos na pleurisia induzida por LPS e na pleurisia alérgica. <i>In vitro</i> : inibiu a produção de CXCL1, a produção de NO e a produção de IL-5	
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato aquoso da casca (ABE) e extrato aquoso das folhas (ALE) e mitrafilina	Inibiram a produção citocinas inflamatórias e a transcrição de NF-kB <i>in vitro</i> ; <i>in vivo</i> reduziram o número total de células inflamatórias no LBA; ABE reduziu inflamação asmática e ALE atuou no controle da mecânica respiratória.	Azevedo et al., 2018
<i>Uncaria tomentosa</i>	extrato aquoso da casca (AEUt)	Preveniu a ulceração gástrica induzida por etanol e piroxicam, com possível envolvimento de prostaglandinas; acelerou a cicatrização de úlceras gástrica induzida por ácido acético; redução na atividade da MPO; minimizou a recorrência de úlcera em camundongos expostos à IL-1 β e foi associada à manutenção dos teores de GSH e à redução do teor de MDA.	Simomura et al., 2024
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato das cascas (UTE)	No modelo de periodontite experimental reduziu a migração de neutrófilos para o tecido gengival e a atividade da MPO	Lima et al., 2020
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato aquoso e etanólico da casca	Produziu efeito protetor na diabetes experimental; causou diminuição do processo inflamatório das ilhotas pancreáticas, reduziu o infiltrado mononuclear, preservou a capacidade das ilhotas de pancreáticas em produzir insulina. <i>In vitro</i> preveniu a polarização de Th1 e promoveu aumento significativo na produção de IL-4 (Th2)	Domingues et al., 2011
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato seco do córtex da raiz (<i>Herbarium</i> do Brasil)	Diminuição significativa dos implantes endometrióticos, redução dos focos de implantes e preservação da camada epitelial, na endometriose induzida experimentalmente em ratas	Nogueira Neto et al., 2011
<i>Uncaria tomentosa</i>	Fração industrial de <i>U. tomentosa</i> (fração UT), contendo 95% de alcalóides oxindol	Inibição significativa em ambas as fases da resposta à injeção intraplantar de formalina e sobre as contorções induzidas abdominais induzidas por ácido acético.	Jürgensen et al., 2005
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato etanólico da casca de <i>U. tomentosa</i>	Atividade anticomplemento nas vias clássica e alternativa	Deharo et al., 2004
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extratos da casca da raiz (éter de petróleo, CHCl ₃ , CHCl ₃ -MeOH 9:1, MeOH e H ₂ O) e frações (não especificadas no texto)	Os extratos CHCl ₃ -MeOH e H ₂ O apresentaram inibição significativa máxima do edema 3h após indução. As frações mais ativas, I e III também inibiram o edema	Aquino et al., 1991

<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato aquoso da casca	Previne a inflamação respiratória induzida por O ₃ em camundongos machos.	Cisneros, Jayo, Niedziel a 2005
<i>Uncaria tomentosa</i>	Decocção aquosa de unha de gato micropulverizada (mpCC) a 20 g/l e extrato liofilizado (fdCC) da casca (20 g/l)	Redução da síntese de TNF α em células estimuladas com LPS	Sandoval et al., 2000
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato etanolico da casca	Aumentou a expressão de IL-1 β , mas inibiu a expressão de TNF- α ; bloqueou a fosforilação de ERK1/2 e MEK1/2 em células semelhantes a monócitos THP-1 estimuladas por LPS	Allen-Hall et al., 2007
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato etanolico da casca	Inibiu a secreção de TNF- α em células tratadas com LPS e mostrou efeitos diferenciais sobre subunidades ativadas de NF- κ B. Diminuiu a ativação da via AP-1 e clássica do NF- κ B.	Allen-Hall et al., 2010
<i>Uncaria tomentosa</i>	Fração alcalóide da casca (AFUT)	Redução da permeabilidade endotelial e efeito imunomodulador (redução da produção de IL-8 no sobrenadante de células endoteliais microvasculares dérmicas (HMEC-1) humanas infectado pelo sorotipo DENV-2 do vírus da dengue.	Lima-Junior et al., 2013
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato bruto (UT)	Na doença hepática gordurosa não alcoólica experimental, atenuou a inflamação e o acúmulo de gordura hepática em camundongos; reduziu o estado inflamatório do fígado: diminuiu teores de TNF- α , os níveis de mRNA F4/80; IL1 β , aumento induzido por UT na expressão de IL10 e arginase 1.	Araújo et al., 2018
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato das cascas (5%) (Ut)	Diminuição significativa da viabilidade celular em células tumorais; redução da atividade da enzima ecto-5'-nucleotidase; aumento significativo na expressão do receptor A1 de adenosina; redução pronunciada na expressão de P2X7 (receptores purinérgicos pró-inflamatórios).	Santos et al., 2016
<i>Uncaria tomentosa</i>	Fração purificada de glicosídeos de ácido quinóico (QAPF) obtidos da casca do caule.	Redução nas alterações nociceptivas e da hipersensibilidade na região pélvica após a indução de cistite hemorrágica experimental por ciclofosfamida (CYP); inibiu a formação de hemorragia e edema, diminuindo também os pesos da bexiga dos animais; diminuiu a atividade da MPO no tecido da bexiga; diminuiu o teor de citocinas de IL-1 β na bexiga. Preveniu o aumento da expressão de P2X7R induzido pelo CYP.	Dietrich et al., 2015

<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato seco da raiz	Após 45 dias de tratamento, diminuiu parcialmente a alodinia mecânica, edema e atividade da MPO; diminuição dos níveis de purinas: ATP e adenosina e aumento dos níveis de ADP.	Castilhos et al., 2015
<i>Uncaria tomentosa</i>	Extrato hidroetanólico das cascas, fração alcalóide e fração não alcalóide	Inibição de TNF- α e IFN- α ; efeitos antivirais e anti-inflamatórios <i>in vitro</i> em modelo de monócitos infectados por DENV.	Reis et al., 2008
<i>Uncaria tomentosa</i> e <i>Uncaria guianensis</i>	Extrato aquoso da casca U. tomentosa (UT) e U. guianensis (UG)	Inibição da produção de TNF- α e nitrito induzida por LPS em macrófagos isolados estimulados por LPS. <i>In vivo</i> , atenuou a gastrite induzida por indometacina, preveniu a expressão de mRNA, TNF- α e apoptose das células da mucosa gástrica.	Sandoval et al., 2002

Abreviaturas: AChE: Acetilcolinesterase; ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; COX: ciclo-oxigenase; CXCL1: quimiocina grupo CXC; eNOS: óxido nítrico sintase endotelial; ERK1/2: quinases reguladas por sinais extracelulares; F4/80: marcador de monócitos/macrófagos; GSH: glutationa; HMEC-1: Células endoteliais microvasculares dérmicas; IFN- α : Interferon alfa, IFN- γ : interferon gamma; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; KC: quimiocinaderivada de queratinócitos; LBA: Lavado brocoalveolar; MAPK: proteínas quinases ativadas por mitógeno; MDA: malondialdeído; MEK1/2: isoforma de MAPKK; MMP-9/MMP-2: metaloproteinase da matriz 9 e 2; mRNA: ácido ribonucleico mensageiro; NAG: n-acetilglicosaminidase; NF- κ B: fator nuclear potencializador de cadeia leve kappa de células B ativadas; NO: óxido nítrico; NO₃/NO₂:nitrito e nitrato; O₃: Ozônio; PAF: fator de ativação plaquetária; PGE2: Prostaglandina E2; PLA2 : Fosfolipase A2; Th: T helper - subgrupos de linfócitos que secretam de citocinas: Th1 (T helper 1) e Th2 (T helper 2); THP-1: Linhagem celular humana de leucemia monocítica; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; TRPV: Receptor vanilóides de potencial transitório; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Da Silva, APAB



4.1 ESTUDOS IN VIVO

Os testes in vivo mais utilizados foram os modelos clássicos de edema de pata induzido por carragenana e edema de orelha induzido por óleo Croton, seguidos pelo modelo de pleurisia e peritonite induzidos por carragenana. Estes modelos são comumente utilizados para avaliar a eficácia de potenciais substâncias anti-inflamatórias por serem bem caracterizados e de alta reprodutibilidade em animais de laboratório.

A resposta inflamatória gerada pela carragenana, um polissacarídeo extraído de algas marinhas, ocorre rapidamente de forma bifásica, não imune e envolve inicialmente a participação de mediadores inflamatórios como serotonina, óxido nítrico e histamina, seguindo-se de bradicinina e mediação por prostaglandinas. Na fase tardia, há presença de infiltrado leucocitário e, além das prostaglandinas, há a participação de leucotrienos e citocinas como IL-6 e TNF- α , produzidas por macrófagos teciduais polimorfonucleares (Patriota et al., 2022)

A administração de carragenana induz sinais clínicos da inflamação como vermelhidão, edema e dor, pelo aumento do fluxo sanguíneo local e da permeabilidade dos vasos sanguíneos, permitindo extravasamento de fluidos, proteínas plasmáticas, migração de células inflamatórias e pelo estímulo dos nervos periféricos que possuem receptores de dor, como os receptores TRPV1 (receptores de potencial transitório vanilóide tipo I) e os receptores de proteína quinase ativada por AMP cíclico (PKA), aumentando a transmissão do sinal de dor para o sistema nervoso central (Lv et al., 2020).

Os estudos mostraram que *C. spruceanum*, *G. platypoda*, *M. frigidus*, *M. citrifolia*, *P. crocea*, *P. leiocarpa*, *S. grazielae*, *U. guianensis* e *U. tomentosa* inibiram significativamente a inflamação induzida por carragenana, além de aumentar o limiar nociceptivo, apresentando resposta anti-hipernociceptiva nos animais tratados com extratos e/ou frações dessas espécies (Tabela 2).

Por meio desses modelos experimentais também é possível quantificar células que migram ao local da inflamação, o que envolve a participação de mediadores pró-inflamatórios como citocinas e quimiocinas. Nesse sentido, foi verificado que *G. platypoda*, *M. frigidus* e *M. citrifolia* e também *P. leiocarpa*, *P. myriantha*, *S. grazielae* inibiram a migração de leucócitos na inflamação induzida por carragenana no edema de pata, peritonite e pleurisia (Tabela 2). Outros



agentes flogísticos também foram utilizados nesses modelos como zimosan, dextrana, LPS e ovoalbumina.

A resposta inflamatória induzida por zimosan (polissacarídeo estrutural da parede celular de leveduras) em roedores é local, aguda, e rápida, atingindo pico entre 30 min e 1 h. Foi demonstrado que os mediadores serotonina, histamina e NO estão envolvidos nas três primeiras horas e a partir daí até a sexta hora após a indução, a participação de PLA2, PGE2, tromboxano B2 e leucotrienos (LTB4) (Araújo et al., 2024). A dextrana induz inflamação pela degranulação de mastócitos liberando aminas como histamina e serotonina que desencadeiam uma ação vascular rápida causando vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (Sousa et al., 2018).

O LPS (lipopolissacarídeo), uma endotoxina de molécula complexa que compõe a parede celular da maioria das bactérias Gram-negativas, exerce forte influência estimuladora sobre o sistema imunológico inato, podendo desencadear uma variedade de condições patológicas como sepse e choque séptico (Page; Kell; Pretorius, 2022). Quando injetado em camundongos provoca aumento temporal da expressão de citocinas como TNF- α , IL-1 β e da atividade da mieloperoxidase (Patil et al., 2019). Esse estímulo envolve o receptor TLR4 (Toll-like receptor 4) que leva a expressão de reguladores de transcrição, como NF κ B, o fator regulador de interferon levando finalmente à produção de citocinas e quimiocinas, como IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL2 e TNF- α , além de óxido nítrico (Page; Kell; Pretorius, 2022). Nestes modelos, a fração polissacarídica de *G. americana* e o extrato de *U. guianensis* inibiram a inflamação induzida por zimosan e LPS, de forma significativa, mostrando possível via de atuação destes sobre citocinas.

A ovalbumina é uma proteína alérgica encontrada principalmente na clara do ovo e é comumente utilizada para sensibilizar reações imunológicas (Dai et al., 2021). Ela induz a liberação de histamina por mastócitos gerando proteoglicanos e proteases e outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos (Kukreti et al., 2023). A resposta imune desencadeada pela ovalbumina provoca aumento da imunoglobulina E (IgE) específica do alérgeno direcionando rapidamente citocinas de células T auxiliares como as do tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e quimiocinas para o local da inflamação (Dai et al., 2021). Também, a perduração da resposta em decorrência da secreção de quimiocinas induz aumento no número total de leucócitos, devido a um influxo de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos para o local da inflamação (Carvalho et al., 2006; Dai et al., 2021). Os modelos experimentais utilizados nos



estudos apresentados foram o de edema de pata e asma alérgica e as espécies *U. guianensis* e *U. tomentosa* foram capazes de inibir significativamente a sensibilização causada por ovalbumina reduzindo o edema, o extravasamento de proteínas e o número total de leucócitos, devido à inibição de neutrófilos e eosinófilos, com ação semelhante ao fármaco de referência diclofenaco. Essa inibição foi expressiva chegando até 77%, o que pode ser justificado, em parte, pela ação dos extratos em diminuir os níveis de citocinas (IL-4, IL-5) importantes na fisiopatologia da inflamação alérgica.

O edema de orelha induzido por óleo de cróton também é utilizado na triagem de substâncias com ação anti-inflamatória, pois o óleo de cróton por seus constituintes, provoca vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e influxo de leucócitos, liberação de serotonina e histamina e a síntese de eicosanóides pela cicloxigenase e 5-lipoxigenase (Patil et al., 2019). Todos esses eventos ocorrem devido a liberação do fator nuclear kB (NF-kB) e da proteína ativadora-1 (AP-1), fatores chave na ativação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), do ácido araquidônico (AA), da fosfolipase-A2, (PLA2) e do fator ativador de plaquetas (PAF) (Lemos et al., 2022). *C. obtusa*, *G. pohliana* e *G. viburnoides*, *I. brevifolia*, *M. frigidus*, *P. minutiflora* e *P. rígida*, *P. schlechtendaliana* e *S. brasiliensis* apresentaram eficácia em inibir o edema de orelha induzido por óleo de Croton, com destaque para *Psychotria schlechtendaliana*, com a maior atividade inibitória, apresentando redução máxima de até 97% (Tabela 2).

Como visto, várias substâncias participam do processo inflamatório, incluindo prostanóides, citocinas, aminas vasoativas e também radicais livres. Um meio de elucidar a ação do produto natural estudado é a modulação farmacológica, na qual utiliza-se esses mediadores como indutores da inflamação. Neste contexto, as espécies *C. spruceanum* e *G. americana* inibiram o edema induzido pela PGE2, sendo o efeito mais expressivo causado pelo extrato hidroalcoólico da *C. spruceanum*, com 92% de inibição do edema e reversão da hipernocicepção. Além da PGE2 a fração polissacarídica de *G. americana* inibiu o edema induzido por PLA2, PAF, L-arginina e serotonina e também reverteu a hipernocicepção causada por PGE2 ou serotonina.

Alguns estudos também investigaram os mecanismos moleculares subjacentes aos modelos utilizados, por meio de dosagens de mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas, prostaglandina, óxido nítrico (NO), além de marcadores de estresse oxidativo como mieloperoxidase (MPO), glutathiona (GSH), malondialdeído (MDA) e outros, nos tecidos e



fluidos, verificando, em alguns casos, as vias de atuação dos compostos estudados. Nesta revisão, verificamos que extratos aquosos dos grãos de *Coffea arábica* diminuíram a concentração de IL-1 β , IL-6 e TNF- α . As frações do extrato dos ramos de *I. brevifolia* foram eficazes na inibição da atividade da MPO chegando 81,5% de inibição (Tabela 2). *M. frigidus* diminuiu o teor de malondialdeído (MDA), atividade da catalase e a expressão total de COX-2 no tecido dos animais. *M. citrifolia*, tanto o suco do fruto, como o extrato aquoso das folhas, reduziu as principais citocinas inflamatórias (TNF- α e IFN- γ e IL-17, IL-6) e o teor de NO. Extrato bruto e frações da *P. munutifolia*, *P. rígida*, *P. schlechtendaliana* e *S. brasiliensis* apresentaram efeito inibitório significativo sobre a atividade da mieloperoxidase. O extrato etanólico das folhas de *Rudgea viburnoides* reduziu os teores de TNF- α , IL-6 e CCL2 e aumentou os de citocinas anti-inflamatórias (IL-13 e IL-4). O extrato metanólico e as partições da madeira *S. grazielae* demonstraram redução significativa na produção de TNF- α , especialmente a SGMD (fração dichlorometano), que inibiu a produção de TNF- α em até 67%. *Tocoyena sellowiana* (extrato etanólico), reduziu a MPO, os teores de IL-1 β e PGE2, bem como a imunomarcagem para COX-2. *U. tomentosa* causou diminuição nos teores de TNF- α ; mRNA F4/80 e de MDA; reverteu a expressão aumentada de IL-1 β , aumentou a expressão de IL10 e arginase 1, e manutenção dos níveis de GSH (Tabela 2).

As espécies *M. citrifolia*, *P. colorata*, *S. grisea*, *S. grazielae*, *T. formosa* e *U. tomentosa*, listadas neste estudo de revisão também apresentaram efeito sobre a dor de origem inflamatória causada pela injeção de ácido acético e pela inflamação induzida por formalina, com destaque para o estudo com a *T. formosa* que envolvia a ativação dos sistemas opióide, glutamatérgico, L-Arginina/NO e vanilóide (TRPV1).

Além dos modelos clássicos citados anteriormente, outros modelos mais específicos foram utilizados na investigação do potencial anti-inflamatório das espécies da família Rubiaceae, como modelo de periodontite, colite, endometriose, doença hepática gordurosa não alcoólica, artrite, gastrite, cicatrização, entre outras. Os estudos com *Tocoyena sellowiana*, *Morinda citrifolia*, *Uncaria tomentosa*, *Rudgea viburnoides*, *Coffea arábica* e *Coffea canéfora* mostraram redução nos níveis de mediadores inflamatórios (Tabela2), sendo *U. tomentosa* a espécie mais amplamente estudada nos modelos apresentados.



4.2 ESTUDOS IN VITRO

Ensaio *in vitro* são ferramentas importantes em triagens farmacológicas de produtos naturais, sobretudo de seus fitoconstituintes e podem ser usados em várias aplicações. Nos estudos *in vitro* apresentados nesta revisão. O modelo de cultura de macrófagos estimulados por LPS foi o mais utilizado para as investigações de atividade anti-inflamatória.

Os macrófagos são células que desempenham papéis importantes na indução e resolução da inflamação, sendo utilizados *in vitro* no estudo da inflamação (Ross; Devitt; Johnson, 2021). Estas células adaptam suas características baseadas em estímulos ambientais e exibem funções diversas influenciadas pela densidade da cultura além da fagocitose, incluindo propriedades pró e anti-inflamatórias, podendo auxiliar na compreensão de seus papéis *in vivo* (De Juan; Lavin Plaza, 2022). Assim como os macrófagos, células de leucemia monocítica humana (THP-1) são geralmente usadas para avaliar o efeito anti-inflamatório de produtos naturais. Quando estimulados com LPS liberam em elevadas concentrações IL-1, IL-6, TNF- α e outras citocinas, além de óxido nítrico (NO) e PGE2. (Patil et al., 2019).

O extrato metanólico (MFM) e o fitocomplexo (MFM/ β CD) de *Mitracarpus frigidus* reduziram a formação de malondialdeído (MDA) no sobrenadante da cultura de macrófagos estimulados por LPS. Além disso, o extrato aquoso das partes aéreas (MFAq) reduziu os níveis de NO em todas as concentrações testadas. O extrato metanólico das folhas e galhos de *Psychotria nuda* e o extrato etanólico e frações de *P. suterella* inibiram o óxido nítrico (NO) em culturas de macrófagos estimuladas por LPS (Tabela 2). Os extratos aquosos de *Uncaria tomentosa* e *Uncaria guianensis* (unha de gato) inibiram a síntese de TNF- α de modo equivalente (Tabela 2). Também, a produção de PGE2 induzida por LPS foi significativamente reduzida pela *U. tomentosa* sugerindo inibição da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) (Piscocoya et al., 2001). *U. guianensis* inibiu significativamente a produção de CXCL1 e a produção de NO, IL-5 (Carvalho et al., 2006).

Em células semelhantes a monócitos (THP-1) estimuladas com LPS, o extrato bruto de *R. ferrugínea* reduziu significativamente a liberação de TNF- α . O pré-tratamento das células com extratos de *U. tomentosa* inibiu a expressão de TNF- α e bloqueou a fosforilação de ERK1/2 e MEK1/2 de maneira dependente da dose (Allen-Hall et al., 2007) Também inibiu a secreção de TNF- α em células tratadas com LPS de maneira dependente da dose em até 95%. Outro estudo



verificou que o tratamento com *Uncaria* diminuiu a ativação da via AP-1 e clássica do NF- κ B e que o mecanismo de ação parece ser regulado pela ativação da subunidade p52 do NF- κ B (Allen-Hall et al., 2011).

4.3 PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

Dentre os 65 trabalhos incluídos nesta pesquisa, 51 realizaram estudos voltados para a identificação de compostos bioativos. No conjunto desses trabalhos alguns constituintes aparecem com maior frequência: alcalóides (19 artigos), fenóis (16 artigos), flavonóides (15 artigos), terpenos (13 artigos), sacarídeos (4 artigos) e cumarinas (4 trabalhos).

Além disso, 5 artigos citaram a presença de uma proteína de transferência lipídica termoestável, designada Mc LTP 1 (proteína McLTP1), purificada a partir da semente de *M. citrifolia* que detém propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias em modelos in vivo (Campos et al., 2016), bem como trabalhos voltados a efeitos protetores de nefrotoxicidade voltados a vias anti-inflamatórias (Marinho et al., 2020). Vimos também trabalhos em que os autores estudaram os mecanismos subjacentes à atividade anti-inflamatória (Campos et al., 2017). Além disso a proteína McLTP1 apresentou atividade protetora da mucosa gástrica, reduzindo uma série de mediadores inflamatórios como MPO, IL-1 β e IL-6 (Do Carmo et al., 2022) e aumentando os teores da citocina anti-inflamatória IL-10. Esta proteína reduziu a lesão pancreática e as atividades de amilase, lipase e a lesão pulmonar associada à pancreatite, reforçando que os efeitos anti-inflamatórios observados da Mc LTP 1 pode estar relacionada à modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias (Campos et al., 2017).

O extrato de células-tronco lipossomais obtido das folhas de *C. canephora* promoveu reparo tecidual em feridas tratadas com um creme contendo esse extrato, promoveu o aumento do tecido granular e a resposta inflamatória adequada, mediada pela redução de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 e aumento de IL-10. Além disso, observou-se deposição e organização das fibras colágenas no local da ferida e melhora da qualidade do tecido cicatricial devido ao aumento do fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Guidoni et al., 2023). O ácido siaresinólico (sioresinol) isolado das folhas de *Sabicea grisea* reduziu a dor inflamatória abdominal causada pelo ácido acético em até 70,9%, e apresentou efeito significativo na fase inflamatória no teste da formalina. Diminuiu



significativamente o infiltrado leucocitário e os teores de TNF- α , IL-1 β e CXCL1 com inibições de 82,3, 95,7 e 89,3%, respectivamente (De Oliveira et al., 2015).

A ação anti-inflamatória dos extratos e frações das espécies estudadas nesta revisão se dá em geral pela redução de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), quimiocinas, PGE2, enzimas (COX2 e MPO) e aumento de IL-10, além da inibição do infiltrado de células inflamatórias.

Com base nessas análises, as espécies vegetais rubiáceas se destacam pela eficácia em seus efeitos anti-inflamatórios atuando em diferentes alvos, sendo as mais amplamente estudadas as espécies *Uncaria tomentosa*, *Morinda citrifolia* e *Mitracarpus frigidus* e *Psychotria*, o gênero mais estudado. Estas espécies demonstraram eficácia significativa na redução da inflamação em diferentes modelos experimentais, sugerindo seu potencial terapêutico no tratamento de condições inflamatórias.

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os resultados aqui apresentados comprovaram que os extratos naturais e compostos bioativos de espécies brasileiras da família Rubiaceae exercem atividade anti-inflamatória. Considerando que a maior parte dos estudos não tenham avaliado o mecanismo de ação dessas plantas, não é exorbitância sugerir-se fortalecimento e ampliação dos estudos de extratos, frações e bioativos isolados de todo o conjunto das plantas envolvidas na presente revisão. Melhor elucidar os efeitos, vias envolvidas e mecanismos de ação sobre o processo inflamatório, parecem irrefutável e até mesmo obrigatório.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Professor James Oluwagbamigbe Fajemiroye - Departamento de Farmacologia (ICB/UFG) pelo direcionamento em parte deste trabalho e ao Professor Luis Eduardo Maggi - Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede Bionorte – (Polo AC/UFAC) pela viabilização de parceria.



REFERÊNCIAS

ALLEN-HALL, L. *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**, v. 109, n. 2, p. 312-317, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.039>

ALLEN-HALL, L. *et al.* *Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF- α inhibitor through NF- κ B. **Journal of ethnopharmacology**, v. 127, n. 3, p. 685-693, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.004>

ALMEIDA, J. M. A. *et al.* Effects of *Rudgea viburnoides* (Cham.) Benth. (Rubiaceae) leaves on metabolic and inflammatory dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. **Journal of medicinal food**, v. 21, n. 12, p. 1266-1275, 2018. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0016>

AQUINO, R. *et al.* Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. **Journal of Natural Products**, v. 54, n. 2, p. 453-459, 1991. <https://doi.org/10.1021/np50074a016>

ARAÚJO, L. C. C. *et al.* *Uncaria tomentosa* improves insulin sensitivity and inflammation in experimental NAFLD. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 11013, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29044-y>

ARULSELVAN, P. *et al.* Role of antioxidants and natural products in inflammation. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>

AZEVEDO, B. C. *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**, v. 218, p. 76-89, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.013>

BARROS, M. P. *et al.* Constituintes químicos e avaliação do potencial antiinflamatório e antioxidante de extratos das folhas de *Chomelia obtusa* Cham. & Schltdl. (Rubiaceae). **Química Nova**, v. 31, p. 1987-1989, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000800013>

BARROS, Q. S. *et al.* Estudo da viabilidade do manejo florestal comunitário madeireiro na reserva extrativista do alto juruá-Acre. **Enciclopédia biosfera**, v.11, n. 21, p. 1042-1058, 2015.

BATISTA, J. A. *et al.* Polysaccharides derived from *Morinda citrifolia* Linn reduce inflammatory markers during experimental colitis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 248, p. 112303, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112303>

BATISTA, J. C. *et al.* Constituintes químicos e avaliação das atividades antioxidante e anti-inflamatória das raízes de *Sabicea brasiliensis* Wernh (Rubiaceae). **Química Nova**, v. 37, p. 638-642, 2014. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140095>

BORGES, R. M. *et al.* Saponins from the roots of *Chiococca alba* and their in vitro anti-inflammatory activity. **Phytochemistry letters**, v. 6, n. 1, p. 96-100, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.11.006>

CALIXTO J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91. Suppl3, e20190105. 2019. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>

CAMPANA, P. R. V. *et al.* Anti-TNF- α activity of Brazilian medicinal plants and compounds from *Ouratea semiserrata*. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1509-1515, 2015. <https://doi.org/10.1002/ptr.5401>

CAMPOS, D. C. O. *et al.* First isolation and antinociceptive activity of a lipid transfer protein from noni (*Morinda citrifolia*) seeds. **International journal of biological macromolecules**, v. 86, p. 71-79, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.029>

CAMPOS, D. C. O. *et al.* *Morinda citrifolia* lipid transfer protein 1 exhibits anti-inflammatory activity by modulation of pro-and anti-inflammatory cytokines. **International journal of biological macromolecules**, v. 103, p. 1121-1129, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.148>

CARVALHO, M. V. *et al.* Investigations on the anti-inflammatory and anti-allergic activities of the leaves of *Uncaria guianensis* (Aublet) JF Gmelin. **Inflammopharmacology**, v. 14, p. 48-56, 2006. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1509-5>

CASTILHOS, L. 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**, v. 15, p. 1-11, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1509-5>

CESÁRIO, F. R. A. S. *et al.* Phytochemical profile and mechanisms involved in the anti-nociception caused by the hydroethanolic extract obtained from *Tocoyena formosa* (Cham. & Schldl.) K. Schum (Jenipapo-bravo) leaves in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 321-329, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.054>

CISNEROS, F. J.; JAYO, M.; NIEDZIELA, L. An *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract protects mice against ozone-induced lung inflammation. **Journal of ethnopharmacology**, v. 96, n. 3, p. 355-364, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.06.039>

CORRÊA, J. G. de S. *et al.* Chemical constituents and evaluation of antiproliferative and anti-inflammatory activities from *Psychotria schlechtendaliana* (rubiaceae). **Química Nova**, v. 47, n. 3, p. e-20230110, 2024. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20230110>

COUTINHO, S. B. *et al.* *Morinda citrifolia* (noni) fruit juice reduces inflammatory cytokines expression and contributes to the maintenance of intestinal mucosal integrity in DSS



experimental colitis. **Mediators of inflammation**, v. 2017, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/6567432>

CRUZ FILHO, I. J. *et al.* Alkaline lignins from *Morinda citrifolia* leaves are potential immunomodulatory, antitumor, and antimicrobial agents. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, p. e20221026, 2023. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202320221026>

DA PAIXÃO, D. D., *et al.* Polyphenol Profile and Quantitative Assessment of the Flavonoid Kaempferitrin in Wild and Cultivated Brazilian Amazonian *Uncaria guianensis* (Rubiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 32, 1670-1679, 202. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210064>

DA SILVA MORAES, T. M. *et al.* Antimycobacterial activity and alkaloid prospection of *Psychotria* species (Rubiaceae) from the Brazilian Atlantic Rainforest. **Planta medica**, p. 964-970, 2011. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250656>

DA SILVA, A. P. A. B. *et al.* *Calycophyllum spruceanum* BENTH ameliorates acute inflammation in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 219, p. 103-109, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.03.023>

DAI, R. *et al.* Syringin alleviates ovalbumin-induced lung inflammation in BALB/c mice asthma model via NF- κ B signaling pathway. **Environmental toxicology**, v. 36, n. 3, p. 433-444, 2021. <https://doi.org/10.1002/tox.23049>

DE CARVALHO JUNIOR, A. R. *et al.* Antimycobacterial and nitric oxide production inhibitory activities of triterpenes and alkaloids from *Psychotria nuda* (Cham. & Schltdl.) Wawra. **Molecules**, v. 24, n. 6, p. 1026, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24061026>

DE CASTRO, T. L. A.; CARDOSO, C. A. L. Uso tradicional, cultivo, composição química e atividades biológicas de *Alibertia edulis* (Rich.) A. Rich. ex DC.(Rubiaceae). **Biodiversidade**, v. 20, n. 4, 2021.

DE JUAN, A.; LAVIN PLAZA, B. Isolation and culturing of primary mouse and human macrophages. **In: Atherosclerosis: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer US, 2022. p. 113-124.

DE MELO NASCIMENTO, J. *et al.* Novas ocorrências de Rubiaceae mantidas em coleção botânica: caracterização morfológica e distribuição geográfica. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 1, n. 2, p. 14-20, 2018. <https://doi.org/10.5935/2595-4407/rac.immes.v1n2p14-20>

DE MOURA, V. M. *et al.* Cytotoxicity and anti-inflammatory effects of the extract, fractions and alkaloids from *Palicourea minutiflora* (Rubiaceae). **Natural product research**, v. 35, n. 22, p. 4715-4719, 2021. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1710704>

DE OLIVEIRA, A. M. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the siaresinolic acid, a triterpene isolated from the leaves of *Sabicea grisea* Cham. & Schltdl. var.

grisea. **Journal of natural medicines**, v. 69, p. 232-240, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11418-014-0883-3>

DE OLIVEIRA, A. M. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of octacosanol from the leaves of *Sabicea grisea* var. *grisea* in mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 2, p. 1598-1611, 2012. <https://doi.org/10.3390/ijms13021598>

DE QUEIROZ-STEIN, G.; SIEGEL, K. M. Possibilities for mainstreaming biodiversity? Two perspectives on the concept of bioeconomy. **Earth System Governance**, v. 17, p. 100181, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.esg.2023.100181>

DE SOUZA, P. *et al.* Promising medicinal plants with diuretic potential used in Brazil: State of the art, challenges, and prospects. **Planta Medica**, v. 87, n. 01/02, p. 24-37, 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1257-0887>

DEHARO, E. *et al.* In vitro immunomodulatory activity of plants used by the Tacana ethnic group in Bolivia. **Phytomedicine**, v. 11, n. 6, p. 516-522, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.007>

DICKSON, L. V. R. Jenipapo (*Genipa americana* L.): uma revisão narrativa. In: BORGES, F. da S. S. *et al.* **Ciência e tecnologia de alimentos: Pesquisa e práticas contemporâneas**. 1 Ed. São Paulo: Editora Científica Digital v. 2, n. 1, p. 537-553, 2021. <https://doi.org/10.37885/210805895>.

DIETRICH, F. *et al.* The quinovic acid glycosides purified fraction from *Uncaria tomentosa* protects against hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in mice. **PLoS One**, v. 10, n. 7, p. e0131882, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131882>

DO CARMO, L. D. *et al.* Therapeutic effects of a lipid transfer protein isolated from *Morinda citrifolia* L.(noni) seeds on irinotecan-induced intestinal mucositis in mice. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 395, n. 9, p. 1097-1107, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02267-7>

DOMINGUES, A. *et al.* Prevention of experimental diabetes by *Uncaria tomentosa* extract: Th2 polarization, regulatory T cell preservation or both?. **Journal of ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 635-642, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.021>

DOS SANTOS, G. C. M. *et al.* Participation of Cytokines, Opioid, and Serotonergic Systems on Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of *Simira grazielae* Peixoto (Rubiaceae). **Pharmacognosy Research**, v. 11, n. 1, 2019. https://doi.org/10.4103/pr.pr_99_18

EKALU, Abiche. Medicinal uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Mitracarpus* species (Rubiaceae): A review. **Scientific African**, v. 11, p. e00692, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00692>



ELISABETSKY, E. *et al.* Analgesic activity of *Psychotria colorata* (Willd. ex R. & S.) Muell. Arg. alkaloids. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 48, n. 2, p. 77-83, 1995. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01287-N](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01287-N)

ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS JR, C. Aspectos fisiopatológicos da inflamação eo planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Rev. Virtual Quim**, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20200138>

FABRI, R. L. *et al.* Anti-inflammatory and antioxidative effects of the methanolic extract of the aerial parts of *Mitracarpus frigidus* in established animal models. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 5, p. 722-732, 2014. <https://doi.org/10.1111/jphp.12189>

FERREIRA MACEDO, J. G. *et al.* Analysis of the variability of therapeutic indications of medicinal species in the Northeast of Brazil: Comparative study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6769193>

FONSECA, W. O. *et al.* A família Rubiaceae no Parque Nacional de Boa Nova, Estado da Bahia, Brasil. **Hoehnea**, v. 47, p. e462019, 2020. <https://doi.org/10.1590/2236-8906-46/2019>

FORMAGIO, A. S. N. *et al.* Anti-inflammatory activity of methanolic extract and an alkaloid from *Palicourea crocea* (Sw.) roem and schult. **Inflammation**, v. 42, p. 1045-1055, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00966-7>

FORMAGIO, A. S. N. *et al.* Exploration of essential oil from *Psychotria poeppigiana* as an anti-hyperalgesic and anti-acetylcholinesterase agent: Chemical composition, biological activity and molecular docking. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 296, p. 115220, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115220>

FORMAGIO, A. S. N. *et al.* *Palicourea tomentosa* (Aubl.) Borhidi: Microscopy, chemical composition and the analgesic, anti-inflammatory and anti-acetylcholinesterase potential. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 291, p. 115050, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115050>

FORMAGIO, A. S. N. *et al.* *Psychotria leiocarpa* extract and vincosamide reduce chemically-induced inflammation in mice and inhibit the acetylcholinesterase activity. **Inflammation**, v. 42, p. 1561-1574, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01018-w>

FURMAN, D. *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

GILBERT, B., ALVES, L. F.; FAVORETO, R. F. **Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II** [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778>.



GUIDONI, M. *et al.* Liposomal stem cell extract formulation from *Coffea canephora* shows outstanding anti-inflammatory activity, increased tissue repair, neocollagenesis and neoangiogenesis. **Archives of Dermatological Research**, v. 315, n. 3, p. 491-503, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02388-2>

IUKAVA, L. K. *et al.* Avaliação do conhecimento de acadêmicos de Farmácia sobre plantas medicinais e fitoterápicos. **Archives of Health Investigation**, v. 10, n. 7, p. 1134-1140, 2021. <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v10i7.5220>

JUNIOR, A. R. C. *et al.* Chemical composition, antimycobacterial and anti-inflammatory activities of iridoids and triterpene from *Psychotria suterella* (Rubiaceae). **Pharmacognosy Magazine**, v. 17, n. 74, 2021. http://dx.doi.org/10.4103/pm.pm_93_20

JÜRGENSEN, S. *et al.* Involvement of 5-HT₂ receptors in the antinociceptive effect of *Uncaria tomentosa*. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 81, n. 3, p. 466-477, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.04.004>

KOCH, M. S. *et al.* Aspectos gerais da Mieloperoxidase e seu envolvimento em doenças: Uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-536>

KUKRETI, N.; CHITME, H. R.; VARSHNEY, V. K. Antiallergic activity of *Skimmia anquetilia* on ovalbumin-induced allergic rhinitis, dermatitis, paw oedema and mast cell degranulation. **Allergo Journal International**, v. 33, n. 3, p. 80-93, 2024. <https://doi.org/10.1007/s40629-023-00247-8>

LEMOS, A. S. O. *et al.* Pharmacological investigation of antioxidant and anti-inflammatory activities of aqueous extract from *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 74, n. 5, p. 750-760, 2022. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgac005>

LESCANO, C. H. *et al.* Rutin present in *Alibertia edulis* extract acts on human platelet aggregation through inhibition of cyclooxygenase/thromboxane. **Food & Function**, v. 12, n. 2, p. 802-814, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0FO02276D>

LI, Y. *et al.* The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant physiology and biochemistry: PPB**. v. 148, 80–89. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.00>

LIMA, V. *et al.* *Uncaria tomentosa* reduces osteoclastic bone loss in vivo. **Phytomedicine**, v. 79, p. 153327, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153327>

LIMA-JUNIOR, R. S. *et al.* *Uncaria tomentosa* alkaloidal fraction reduces paracellular permeability, IL-8 and NS1 production on human microvascular endothelial cells infected with dengue virus. **Natural product communications**, v. 8, n. 11, p. 1934578X1300801112, 2013. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300801112>

LV, G. *et al.* Inhibition of carrageenan-induced dental inflammatory responses owing to decreased TRPV1 activity by Dexmedetomidine. **Journal of Inflammation**, v. 17, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00245-5>

MARIANO, M. S. S.; MENDES, T. P. Anatomia foliar comparada de *Palicourea rigida* e *Palicourea coriacea* (Rubiaceae) ocorrentes no município de Diorama, Goiás, Brasil. **Iheringia, Série Botânica.**, v. 77, 2022. <https://doi.org/10.21826/2446-82312022v77e2022024>

MARINHO, A. D. *et al.* Protective effects of a lipid transfer protein isolated from *Morinda citrifolia* seeds in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, p. 568-576, 2020. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00087-5>

MARQUES, A. A. *et al.* Impactos do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na saúde cardiovascular: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 11, p. e11189, 1 nov. 2022. <https://doi.org/10.25248/reas.e11189.2022>

MATOSINHOS, R. C. *et al.* *Coffea arabica* extracts and their chemical constituents in a murine model of gouty arthritis: how they modulate pain and inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 284, p. 114778, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114778>

MEDINA, R. P. *et al.* Anti-inflammatory and antiproliferative activities of *Ixora brevifolia* Benth.(Rubiaceae). **Natural product research**, v. 32, n. 11, p. 1357-1360, 2018. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344654>

MEDZHITOV, R. The spectrum of inflammatory responses. **Science**, v. 374, n. 6571, p. 1070-1075, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>

MEGHA, K. B. *et al.* Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. **Phytomedicine**, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>

MONTINARI, M. R.; MINELLI, S.; DE CATERINA, R. The first 3500 years of aspirin history from its roots—A concise summary. **Vascular pharmacology**, v. 113, p. 1-8, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>

NARESSI, M. A. *et al.* Chemical constituents, anti-inflammatory, and free-radical scavenging activities of *Guettarda viburnoides* Cham. & Schltdl.(Rubiaceae). **Química Nova**, v. 38, p. 932-936, 2015. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150093>

NETO, J. N. *et al.* Experimental endometriosis reduction in rats treated with *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 154, n. 2, p. 205-208, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.10.002>

NUNES, C. R. *et al.* Plants as sources of anti-inflammatory agents. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3726, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25163726>



PAGE, M. J.; KELL, D. B.; PRETORIUS, E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation. **Chronic Stress**, v. 6, p. 24705470221076390, 2022. <https://doi.org/10.1177/24705470221076390>

PAIXÃO, D. *et al.* Polyphenol Profile and Quantitative Assessment of the Flavonoid Kaempferitrin in Wild and Cultivated Brazilian Amazonian *Uncaria guianensis* (Rubiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, p. 1670-1679, 2021. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210064>

PASCOA JÚNIOR, J. G.; SOUZA, C. L. L. Medicinal plants used in the Amazon region: a systematic review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 14, p. e163101419965, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.19965>.

PATIL, K. R. *et al.* Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4367, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>

PATRIOTA, L. L. S. *et al.* Inhibition of Carrageenan-Induced Acute Inflammation in Mice by the Microgramma Vacciniifolia Frond Lectin (MvFL). **Polymers (Web)**, v. 14, n. 8, p. 1609, 2022. <https://doi.org/10.3390/polym14081609>

PEDROSO, C. R.; BATISTA, F. L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Saúde & ciência em ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

PEDROSO, R. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, p. e310218, 2021. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310218>

PEIXOTO, H. *et al.* *Calycophyllum spruceanum* (Benth.), the amazonian “tree of youth” prolongs longevity and enhances stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. **Molecules**, v. 23, n. 3, p. 534, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23030534>

PEREIRA, G. F. **A Família Rubiaceae Juss. na vegetação ripária de um trecho do Alto Rio Paraná, Brasil, com ênfase na Tribo Spermaceae**. 2007. 68f. Dissertação (Mestrado em Ecologia de Ambientes Aquáticos Continentais do Departamento de Biologia). Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2007

PEREIRA, J. C. *et al.* Espécies medicinais do Brasil com potencial anti-inflamatório ou antioxidante: Uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e10310716196-e10310716196, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16196>

PINA, E. M. L. *et al.* Pharmacological screening and acute toxicity of bark roots of *Guettarda platypoda*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, p. 1315-1322, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000118>



PINHEIRO, R. P. *et al.* Identification of compounds from *Palicourea rigida* leaves with topical anti-inflammatory potential using experimental models. **Inflammopharmacology**, v. 26, p. 1005-1016, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0415-3>

PISCOYA, J. *et al.* Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. **Inflammation Research**, v. 50, p. 442-448, 2001. <https://doi.org/10.1007/PL00000268>

QUEIROZ, A. L.; MACHADO, S. A. Potencial de utilização madeireira de espécies florestais de várzea no município de Mazagão no Estado do Amapá. **Floresta**, v. 37, n. 2, p. 293-302, 2007.

RABIEI, B. *et al.* Phylogenetic relationships and genetic diversity of landrace populations of thyme (*Thymus* spp.) of Iran using AFLP markers and GC-MS. **Brazilian Journal of Botany**, v. 42, p. 613-621, 2019. <https://doi.org/10.1007/s40415-019-00562-x>

REIS, S. R. I. N. *et al.* Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. **International immunopharmacology**, v. 8, n. 3, p. 468-476, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.11.010>

RIBEIRO, D. S. F. *et al.* *Tocoyena sellowiana* extract decreases bone loss in an experimental model of periodontitis in rats: putative role for cyclooxygenase-2 and IL-1 β inhibition. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 98, p. 863-872, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.011>

ROCHA, J. D. *et al.* Toxic potential of Cerrado plants on different organisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3413, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23073413>

ROMERO, M. F.; SALAS, R. M.; GONZALEZ, A. M. Floral anatomy, embryology, seed, and fruit development in *Cephalanthus* (*Naucleaeae-Rubiaceae*), with emphasis on *C. glabratus*. **Protoplasma**, v. 259, n. 2, p. 237-261, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00709-021-01664-8>

ROSS, E. A.; DEVITT, A.; JOHNSON, J. R. Macrophages: the good, the bad, and the gluttony. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 708186, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708186>

RUZZA, D. A. C. *et al.* Etnobotânica do jenipapo (*Genipa americana* L., Rubiaceae) entre agricultores no município de Carlinda, Mato Grosso, Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 61161-61184, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-509>

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**, v. 9, n. 4, p. 325-337, 2002. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00117>



SANDOVAL, M. *et al.* Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 29, n. 1, p. 71-78, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00327-0)

SANTOS, K. F. *et al.* *Uncaria tomentosa* extract alters the catabolism of adenine nucleotides and expression of ecto-5'-nucleotidase/CD73 and P2X7 and A1 receptors in the MDA-MB-231 cell line. **Journal of ethnopharmacology**, v. 194, p. 108-116, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.08.051>

SANTOS, M. O. *et al.* Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the caatinga area, Northeastern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, p. 2767-2779, 2018. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170594>

SARANDY, M. M. *et al.* Hydroalcoholic extract of *Remijia ferruginea* accelerates the closure of skin wounds by modulating tissue morphology and antioxidant profile: An in vitro and in vivo study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 296, p. 115464, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115464>

SARQUIS, R. S. F. R. *et al.* The use of medicinal plants in the riverside community of the Mazagão River in the Brazilian Amazon, Amapá, Brazil: ethnobotanical and ethnopharmacological studies. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6087509>

SERAFINI, M. R. *et al.* Anti-inflammatory property and redox profile of the leaves extract from *Morinda citrifolia* L. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 9, n. 24, p. 693-701, 2015. <https://doi.org/10.5897/JMPR2015.5825>

SERAFINI, M. R. *et al.* *Morinda citrifolia* Linn leaf extract possesses antioxidant activities and reduces nociceptive behavior and leukocyte migration. **Journal of medicinal food**, v. 14, n. 10, p. 1159-1166, 2011. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0254>

SIMÕES-PIRES, C. A. *et al.* Indole monoterpenes with antichemotactic activity from *Psychotria myriantha*: Chemotaxonomic significance. **Natural Product Communications**, v. 1, n. 12, p. 1934578X0600101206, 2006. <https://doi.org/10.1177/1934578X0600101206>

SIMOMURA, V. L. *et al.* Aqueous extract of the bark of *Uncaria tomentosa*, an amazonian medicinal plant, promotes gastroprotection and accelerates gastric healing in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 321, p. 117542, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117542>

SOUSA, S. G. *et al.* Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni). **Carbohydrate Polymers**, v. 197, p. 515-523, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.042>

SÜNTAR, I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, n. 5, p. 1199-1209, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>



TESTA, G. *et al.* Constituintes químicos das folhas e avaliação da atividade anti-inflamatória de extratos das raízes e folhas de *Guettarda pohliana* Müll. Arg.(Rubiaceae). **Química Nova**, v. 35, p. 527-529, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000300016>

TORRES-LEITE, F. *et al.* Floristic of Rubiaceae in an Atlantic Forest remnant in Espírito Santo, Brazil. **Rodriguésia**, v. 69, p. 561-576, 2018. <https://doi.org/10.1590/2175-7860201869222>

VERPOORTE, R. Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. **Drug discovery today**, v. 3, n. 5, p. 232-238, 1998. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(97\)01167-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(97)01167-7)

VIDALLON, S. L.; ARRIOLA, A. H. A preliminary checklist of Rubiaceae in Mt. Mariveles, Bataan, Philippines. **Biodiversity**, v. 24, n. 3, p. 164-173, 2023. <https://doi.org/10.1080/14888386.2023.2210110>

WFO - World Flora Online. **Rubiaceae Juss.** Disponível em: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-7000000534>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

ZHANG, H. *et al.* Diallyl Disulfide Suppresses Inflammatory and Oxidative Machineries following Carrageenan Injection-Induced Paw Edema in Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8508906>