



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS NATURAIS, HUMANAS E SOCIAIS
CIÊNCIAS NATURAIS E MATEMÁTICA – HABILITAÇÃO EM QUÍMICA

SOLIDAGO CHILENSIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SUA
COMPOSIÇÃO QUÍMICA E AÇÃO FARMACOLÓGICA

JULIANA DACYELLES SANTOS FIGUEIREDO

SINOP - MT

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS NATURAIS, HUMANAS E SOCIAIS
CIÊNCIAS NATURAIS E MATEMÁTICA – HABILITAÇÃO EM QUÍMICA

SOLIDAGO CHILENSIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SUA
COMPOSIÇÃO QUÍMICA E AÇÃO FARMACOLÓGICA

Juliana Dacyelles Santos Figueiredo

Monografia apresentada à componente curricular Monografia II, como requisito parcial à conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Naturais e Matemática – Habilitação em Química.

SINOP - MT

2017

Orientador: Prof^a. Dr^a. Caroline Casalha Schneider Schneid

Instituto de Ciências Naturais, Humanas e Sociais

UFMT – *Campus Sinop*

Juliana Dacyelles Santos Figueiredo

*SOLIDAGO CHILENSES: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE SUA COMPOSIÇÃO
QUÍMICA E AÇÃO FARMACOLÓGICA*

Monografia aprovada como requisito parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Naturais e Matemática – Habilitação em Química pela Universidade Federal de Mato Grosso, Câmpus Universitário de Sinop, pela comissão formada pelos professores:

Caroline Schneider

Prof.ª Dr.ª Caroline Casalha Schneider Schneid

Instituto de Ciências Naturais, Humanas e Sociais

UFMT – Câmpus Sinop

(Orientadora)

Naira Josele Neves de Brito

Prof.ª Dr.ª Naira Josele Neves de Brito

UNIC – Câmpus Sinop

(Membro)

Jacqueline Kerkhoff

Prof.ª Ma. Jacqueline Kerkhoff

(Membro)

Sinop, 12 de julho de 2017

DEDICATÓRIA

A minha família que sempre me apoiou.

A todos que acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, meu Salvador e Protetor, por me conceder força e paciência para não desistir, por ter me guiado no decorrer do curso, que durante os momentos de agonia e desesperou renovou minha esperança, ensinando que nada é impossível para aquele que crê.

Agradeço a professora Caroline Casalha Schneider Schneid por sua orientação, por ser essa pessoa fantástica, e por ter tido paciência comigo durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Agradeço a todo o grupo docente da Universidade Federal de Mato Grosso- *Campus Sinop*, pela dedicação e carinho com que me ensinaram. Agradeço em especial ao meu professor e também amigo Mauro André Dresch por ter me dito um dia que eu nunca iria me formar, tais palavras só me fizeram querer ainda mais finalizar esse curso.

Agradeço a professora Marilene Wizbiki por fazer me apaixonar pela química.

Agradeço a minha mãe Maria Alves dos Santos Figueiredo por sempre me ouvir, me motivando e apoiando em todas as decisões.

Agradeço meu pai Erlan Figueiredo por me fazer acreditar que posso conquistar o mundo, basta somente eu querer.

Agradeço minha irmã Jéssica Dasayane Santos Figueiredo por me ajudar a ter mais fé, que tudo daria certo no final.

Agradeço a meu irmão Ellyakin Jéssé Santos Figueiredo que mesmo distante sempre torce pela minha vitória.

Também agradeço aos meus parentes e amigos, em especial meus tios Márcio Alves dos Santos, Rogério Alves dos Santos, Ronaldo Alves dos Santos, Sebastião Alves dos Santos Filho e Arlei Figueiredo e meus amigos Leonan Moraes Gonçalves, Franciele Watanabe, Karolli Cristina Grandi Freitas, Rossany Dourado de Limã, Mhyrlla Keyanne Martins Rodriguês, Aparecida Batista dos Santos, Ana Carolina Kujat Borges e Katya Mara Santana por acreditarem na minha capacidade e sempre me motivarem a não desistir.

“O coração alegre é bom remédio, mas o
espírito abatido faz secar os ossos.”

Provérbios 17:22

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 <i>SOLIDAGO CHILENSIS</i>	16
3.1.1 ASPECTOS TAXONOMICOS DO <i>SOLIDAGO CHILENSIS</i>	17
3.1.2 DESCRIÇÃO MORFOANATOMICA DO <i>SOLIDAGO CHILENSIS</i>	18
3.1.3 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO <i>SOLIDAGO CHILENSIS</i>	21
3.1.4 FLAVONOIDES.....	21
3.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	25
3.2.1 HISTAMINA E SEROTONINA	25
3.2.2 METABÓLICOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO	27
3.2.3 ÓXIDO NÍTRICO	29
3.2.4 CITOCINAS.....	30
3.2.4.1 INTERLEUCINAS (IL)	31
3.2.4.2 INTERFERONS (IFN).....	32
3.2.4.3 FATORES DE NECROSE TUMORAL (TNFS)	32
3.2.5 CININAS	33
3.2.6 LEUCÓCITOS.....	34
3.3 PROPRIEDADES DO <i>SOLIDAGO CHILENSIS</i>	41
4. CONCLUSÕES	46
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alguns exemplos dos representantes mais comuns das subclasses de flavonoides	22
Tabela 2 – Atividades farmacológicas atribuídas a alguns flavonoides	24
Tabela 3 – Células mediadoras das Respostas Imunes	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vista Geral do <i>Solidago chilensis</i> Meyen (A) e <i>Arnica montana</i> L. (B).....	16
Figura 2 – Secção transversal da região do limbo do <i>S. chilensis</i>	18
Figura 3 – Secção transversal do caule do <i>S. chilensis</i>	19
Figura 4 – Rizoma do <i>S. chilensi</i>	20
Figura 5 – Visão geral da raiz do <i>S. chilensi</i>	20
Figura 6 – Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.....	22
Figura 7 – Estrutura básica das chalconas, auronas e antocianos.....	23
Figura 8 – Síntese da Histamina.....	27
Figura 9 – Síntese da Serotonina.....	28
Figura 10 – Via “linear” do araquidonato até leucotrienos.....	28
Figura 11 – Via “cíclica” do araquidonato até prostaglandinas e tromboxanos.....	29
Figura 12 – Biossíntese do óxido nítrico.....	31
Figura 13 – Hematopoese.....	35
Figura 14 – Fagocitose e destruição intracelular e microrganismos.....	36
Figura 15 – Maturação dos fagócitos mononucleares.....	37
Figura 16 – Funções efetoras dos macrófagos.....	38
Figura 17 – Diagrama representativo da hematopoese.....	39
Figura 18 – Estrutura da quercitrina, quercetina e rutina.....	43
Figura 19 – Estrutura química do solidagenona.....	44

RESUMO

A utilização de plantas como medicamento é a mais antiga prática da medicina, por isso é importante a identificação de seus componentes químicos para compreender sua ação farmacológica. Neste cenário, o *Solidago chilensis* Meyen nativo da América do Sul, popularmente conhecido como arnica-brasileira devido sua semelhança com a *Arnica montana* L., é amplamente utilizado como anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante. O objetivo deste trabalho foi descrever a atuação dos componentes químicos de *S. chilensis* no processo anti-inflamatório. O *S. chilensis* apresenta em sua composição química flavonoides como a quercetina, quercitrina e rutina, sesquiterpenos, saponinas, diterpenos clerodânicos e labdânicos como solidagenona, desoxisolidagenona, solidagolactona e outros derivados de solidagolactol. A quercetina é o principal responsável pela atividade anti-inflamatória do *S. chilensis*, atuando sobre a enzima iNOS, inibindo a produção de óxido nítrico, e a cascata do ácido araquidônico, além de bloquear o efeito das citocinas, como TNF- α e IL-1 β . Sua ação também está associada a inibição das células polimorfonucleares, o que acarreta na diminuição da migração dos leucócitos e da exsudação. A solidagenona também apresenta atividade anti-inflamatória, devido sua ação imunomoduladora ela inibe a produção de óxido nítrico e proliferação de linfócitos ativos. Através deste estudo pode-se concluir que o *S. chilensis* apresenta componentes químicos com grande potencial terapêutico, mas ainda há a necessidade de novas pesquisas para aprimorar a descrição fitoquímica e potencial terapêutico da planta. O detalhamento fitoquímico do *S. chilensis* poderia levar a criação de novos medicamentos a partir de uma planta nativa brasileira.

Palavras-chave: Arnica- brasileira, anti-inflamatório, fitoquímica, quercetina.

ABSTRACT

The use of plants as a medicine is the oldest practice of medicine, so it is important to identify its chemical components to understand its pharmacological action. In this scenario, *Solidago chilensis* Meyen native from South America, popularly known as Brazilian Arnica, because of its similarity to *Arnica montana* L., is widely used as anti-inflammatory, analgesic and healing. The objective of this work was to describe the performance of the chemical components of *S. chilensis* in the anti-inflammatory process. The *S. chilensis* presents in its chemical composition flavonoids such as quercetin, quercitrin and rutin, sesquiterpenes, saponins, clerodanic and labdanic diterpenes, such as solidagenone, deoxisolidagenone, solidagolactone and other solidagolactol derivatives. Quercetin is the main responsible for the anti-inflammatory activity of *S. chilensis*, acting on the enzyme iNOS, inhibiting the production of nitric oxide and arachidonic acid, besides blocking the effect of cytokines such as TNF- α and IL -1 β . Its action is also associated with inhibition of polymorphonuclear cells, which leads to a decrease in leukocyte migration and exudation. Solidagenone also has anti-inflammatory activity, due to its immunomodulatory action it inhibits the production of nitric oxide and proliferation of active lymphocytes. Through the study it can be concluded that *S. chilensis* presents chemical components with great therapeutic potential, but there is still a need for new research to improve the phytochemical description and therapeutic potential of the plant. Phytochemical detailing of *S. chilensis* could lead to the creation of new drugs from a Brazilian native plant.

Keywords: Brazilian Arnica, anti-inflammatory, phytochemical, quercetin.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais é a mais antiga prática da medicina da humanidade (BALBINO & DIAS, 2010). Com a industrialização a utilização de plantas medicinais foi negligenciada pela população, porém no final da década de 70 e início de 80 foi desencadeado um aumento do uso de plantas medicinais, devido muitos fatores, tanto econômicos, por causa do incentivo do governo, quanto pelo aumento da aceitação dos profissionais da saúde e da população (SILVEIRA *et al.* 2008; VEIGA JÚNIOR *et al.* 2005).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) “fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais” sendo obtidos de derivados de droga vegetal, como óleo, extrato, tintura, cera e exsudato. Todo o fitoterápico apresenta efeito terapêutico e segurança comprovados.

A ação farmacológica das plantas é devido à sua constituição química. Os compostos químicos biossintetizados pelas plantas podem ser categorizados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são responsáveis pelas suas funções básicas como fotossíntese, respiração, assimilação de nutrientes, transporte de solutos e síntese de glicídios, lipídeos e proteínas (GARCÍA & CARRIL, 2009). Porém a constituição química complexa que garante a ação farmacológica da planta se deve aos metabólitos secundários. Esses metabólitos não apresentam relação com a sobrevivência da planta, mas garantem maior adaptação da planta em seu ambiente (FUMAGALI *et al.* 2008). Assim, os metabólitos secundários se diferenciam de uma planta para outra, ou seja, ele está restrito a processos químicos únicos para uma dada espécie ou família (GOBBO-NETO & LOPES, 2006).

Os metabólitos secundários (alcaloides, flavonoides, taninos, cumarinas, saponinas, entre outros) são substâncias com efeitos antifúngicos, antibióticos, antivirais que protegem a planta de patógenos (FUMAGALI *et al.* 2008). Embora os metabólitos secundários sejam biossintetizados para atuarem em alvos específicos nos predadores das plantas, hoje eles são aplicados pelo homem na produção de inseticidas, herbicidas, perfumes, corantes e medicamentos (FERREIRA & PINTO, 2010; GARCÍA & CARRIL, 2009).

Muitas drogas/medicamentos são feitos a partir do princípio ativo extraído da planta, ou até mesmo sintetizado em laboratório. Porém, geralmente os metabólitos que apresentam maior ação terapêutica são os que estão em menor quantidade na planta (CECHINEL FILHO & YUNES, 1998). Por se tratar de substâncias complexas, nem todas são viáveis para serem sintetizadas em laboratório (MONTANARI & BOLZANI, 2001).

Para essa comprovação da ação farmacológica são realizados estudos fitoquímicos que tem o objetivo de identificar os metabólitos secundários presentes. Com a identificação da estrutura molecular dos metabólicos é possível entender por que a planta pode ser utilizada como um agente terapêutico, como ela age em determinado local, podendo ter ação cardiotônica, antioxidante, anti-inflamatória, entre outras (RODRIGUES *et al.* 2009).

O *Solidago chilensis* Meyen, popularmente conhecido como arnica-brasileira, está entre as plantas medicinais mais utilizadas como agente anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante, apresentando efeitos farmacológicos análogos da Arnica Montana (FREIRES *et al.* 2010; LORENZI & MATOS, 2008). Nativo da América do Sul, o *S. chilensis* se apresenta na Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse do Sistema Único de Saúde (RENISUS) (BRASIL, 2009). Desta forma, neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica onde foram analisados artigos, livros, monografias e teses já publicadas, tendo como base de dados a Scielo, Periódicos CAPES e Revistas especializadas na área, abordando a fitoquímica do *S. chilensis* com objetivo de verificar quais são os principais componentes químicos responsáveis pela atividade anti-inflamatória.

2. OBJETIVOS

Descrever a atuação dos componentes químicos de *S. chilensis* no processo anti-inflamatório.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

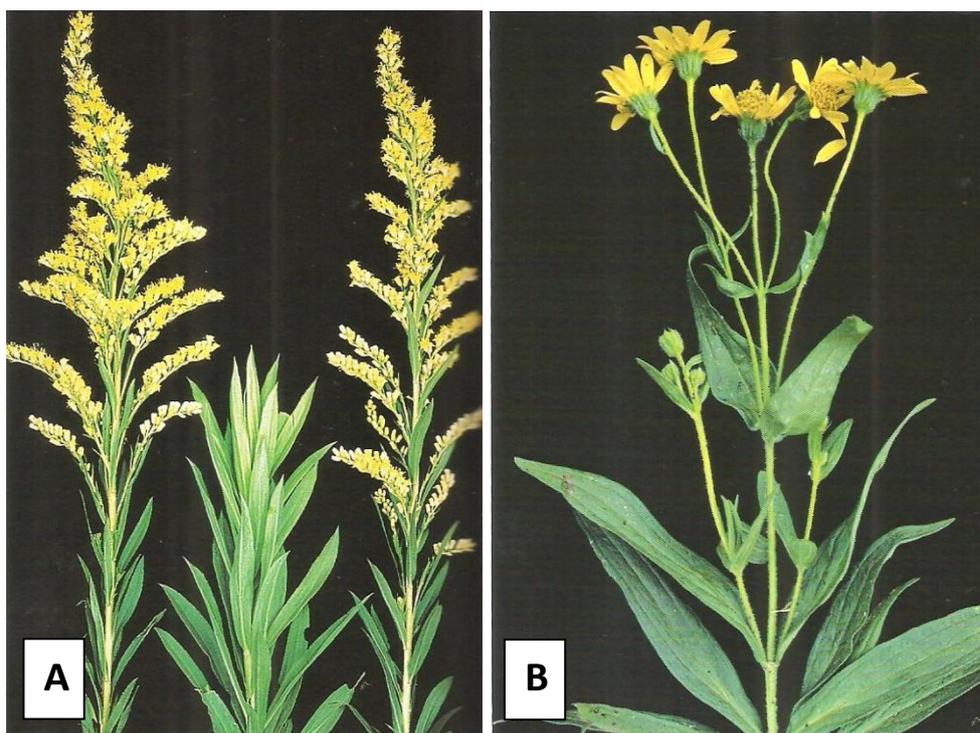
- Identificar a composição química do *S. chilensis*;
- Descrever como ocorre o processo inflamatório;
- Relacionar a composição química do *S. chilensis* com seu local de ação no processo inflamatório;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *SOLIDAGO CHILENSIS*

A planta *Solidago chilensis* Meyen pertence à família Asteraceae e é popularmente conhecido como arnica por apresentar propriedades medicinais semelhantes a arnica-verdadeira (*Arnica montana* L.) que é uma planta nativa das regiões montanhosas da Europa, porém sem ocorrência para o Brasil (Figura 1) (LORENZI & MATOS, 2008). *S. chilensis* também é conhecido por arnica-brasileira, arnica-do-campo, arnica-silvestre, erva-de-largato, erva-lanceta, espiga-de-ouro, lanceta, macela miúda, rabo-de-rojão, sapé-macho (LORENZI & MATOS, 2008). Neste trabalho adotou-se o nome popular de arnica-brasileira que está entre os mais comuns e diferir da arnica-verdadeira.

Figura 1: Vista Geral do *Solidago chilensis* Meyen (A) e *Arnica montana* L. (B)



Fonte: LORENZI & MATOS, 2008 (p. 156-157).

A arnica-brasileira é uma planta ruderal nativa da América do Sul (LORENZI & MATOS, 2008). No Brasil, ela ocorre nas regiões sul (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina), sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo), centro-oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso) e nordeste (Bahia, Paraíba,

Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe) (VALVERDE *et al.* 2012). Embora não haja registros para o norte do Brasil, esta espécie se desenvolve em todo o país sendo amplamente utilizada na medicina popular (MOREIRA & BRAGANÇA, 2011).

Na plataforma de dados The Plant List (versão 1.1, setembro de 2013 disponível em <<http://www.theplantlist.org/tp1.1/record/gcc-116108>>) são listadas 20 sinónimas de *S. chilensis*: *Aster polyglossa* Kuntze, *Solidago bonariensis* D.Don ex Baker, *Solidago chilensis* var. *chilensis*, *Solidago coquimba* Phil., *Solidago linearifolia* DC., *Solidago linearifolia* var. *brachypoda* Speg., *Solidago linearifolia* var. *linearifolia*, *Solidago marginella* DC., *Solidago marginella* var. *marginella*, *Solidago marginella* var. *sublanceolata* DC., *Solidago microglossa* DC., *Solidago microglossa* var. *linearifolia* (DC.) Baker, *Solidago microglossa* var. *megapotamica* DC., *Solidago microglossa* var. *microglossa*, *Solidago nitidula* Mart. ex Baker, *Solidago odora* Hook. & Arn., *Solidago odora* var. *odora*, *Solidago polyglossa* DC., *Solidago repens* D.Don ex Baker e *Solidago vulneraria* Mart. ex Baker.

3.1.1 ASPECTOS TAXONÔMICOS DO *SOLIDAGO CHILENSIS*

O *S. chilensis* é um subarbusto perene de caule rizomatoso com ramos aéreos e eretos (OLIVEIRA *et al.* 2005; MOREIRA & BRAGANÇA, 2011). Pode alcançar até um metro de altura com 1,5 cm de diâmetro na base do caule apresentando coloração verde-claro na parte superior e verde-acinzentado na inferior (OLIVEIRA *et al.* 2005).

As folhas são alternas, helicoidais, dispostas em nós muito próximos, inteiras e com margem percorrida por pequenas serras, podendo mediar até 10 cm de comprimento e 1,5 cm de largura (OLIVEIRA *et al.* 2005; MOREIRA & BRAGANÇA, 2011). A parte superior da folha apresenta coloração mais escura com nervura principal deprimida enquanto a face inferior é mais clara com nervura principal saliente. Do meio da nervura principal partem duas nervuras secundárias que alcançam o ápice foliar se anastomosando com outras nervuras secundárias. O limbo das localizadas na parte superior do caule apresentam formato linear e as localizadas na parte inferior são lanceoladas (OLIVEIRA *et al.* 2005).

As inflorescências são amarelas dispostas em capítulos de oito a 10 floretas tubulosas e mais o dobro de floretas linguladas. Os capítulos assentam-se de forma alternada helicoidal no ápice da planta, são envolvidas por brácteas que variam entre lineares e lanceoladas. As floretas periféricas do capítulo são femininas e as internas hermafroditas (MOREIRA &

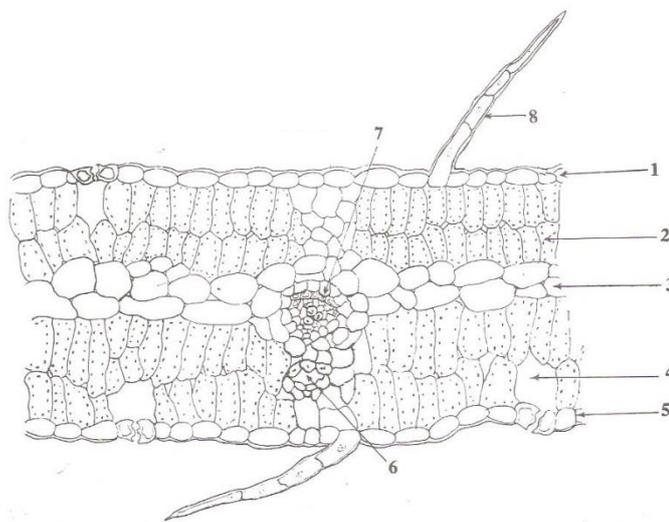
BRAGANÇA, 2011; OLIVEIRA *et al.* 2005). O fruto é seco do tipo aquênio com pequenas elevações em sua superfície, ápice ligeiramente aguda e ápice truncada.

3.1.2 DESCRIÇÃO MORFOANATÔMICA DO *SOLIDAGO CHILENSIS*

A descrição da anatomia foliar, especialmente dos seus apêndices epidérmicos, estruturas secretoras e compostos específicos permitem identificar a planta a nível de família, gênero e até mesmo espécie (DICKISON, 2000). A lamina foliar de *S. chilensis* apresenta em ambas as faces tricomas detectores unisseriados presentes na região internervural. Esses tricomas, geralmente, são formados por duas a quatro células, sendo a célula apical, normalmente, mais fina e alongada que demais. Os estômatos que são do tipo anomocítico também estão presentes nas duas faces foliares (OLIVEIRA *et al.* 2005).

Vistas em secção transversal, as células das epidermes adaxial e abaxial apresentam contorno regular e são alongadas no sentido periclinal, sendo as células abaxiais um pouco menor que as adaxiais. Em secção paradérmica, as epidermes apresentam parede celular delgadas e contorno aproximadamente poligonal. O mesófilo possui estruturação isobilateral, com parênquima paliçádico formado por duas fileiras de células. O mesófilo é constituído por uma ou duas fileiras de células parenquimáticas grandes de paredes finas que circundam os feixes vasculares com canal secretor relacionado ao floema (OLIVEIRA *et al.* 2005) (Figura 2).

Figura 2: Secção transversal da região do limbo do *S. chilensis*.

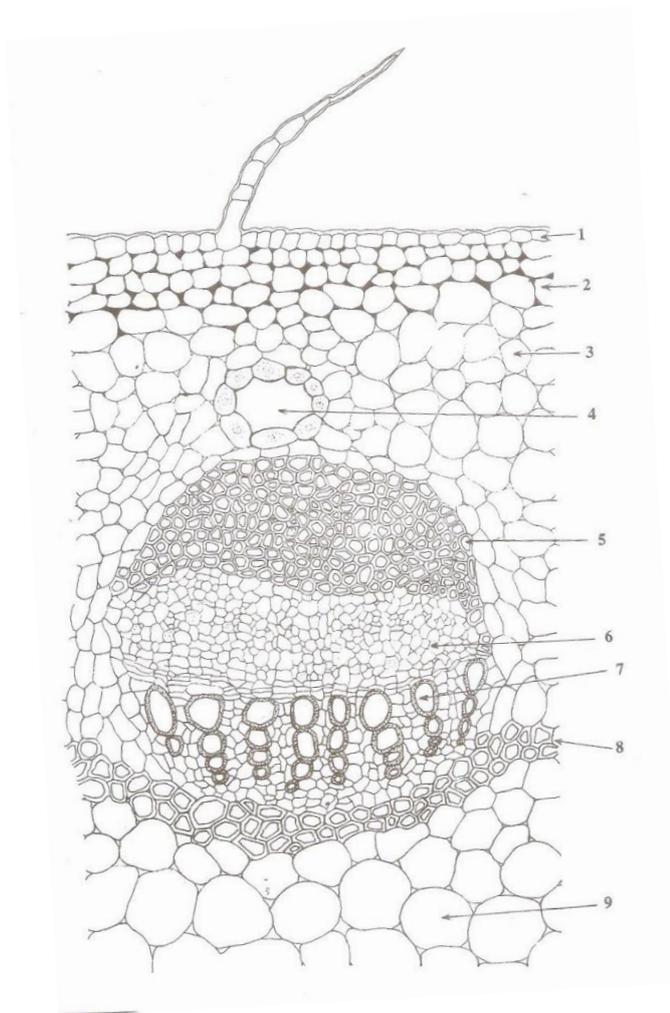


Fonte: OLIVEIRA *et al.* 2005 (p. 382). 1- Epiderme superior; 2- Parênquima paliçádico; 3- Parênquima lacunoso; 4- Câmara subestomática; 5- Epiderme inferior; 6- Canal secretor; 7- Feixe vascular; 8- Pelo tector.

A nervura mediana apresenta secção transversal biconvexa. A abaxial é muito mais protuberante que a adaxial. Ambas são unestratificada e recoberta por cutícula estriada, abaixo das epidermes está o colênquima angular. Envoltos pelo parênquima fundamental estão os feixes vasculares do tipo colateral apresentando zona cambial e calotas de esclerênquima disposta acima do floema (GUSMÃO, 2013; OLIVEIRA *et al.* 2005).

A epiderme do caule apresenta estrutura semelhante ao das folhas, é unestratificada com cutícula estriada ficando acima de duas camadas de colênquima lamelar (Figura 3). Há a presença de aerênquima e vários feixes colaterais abertos relacionados aos canais secretores protegidos por fibras. A região parenquimática ocupa grande parte do volume caulinar (GUSMÃO, 2013; OLIVEIRA *et al.* 2005).

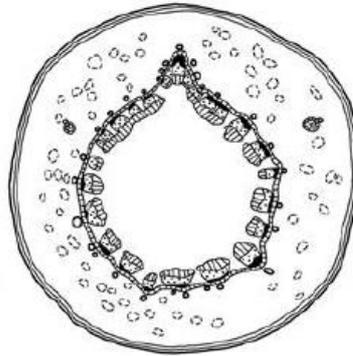
Figura 3: Secção transversal do caule do *S. chilensis*.



Fonte: OLIVEIRA *et al.* 2005 (p. 383). 1- Epiderme; 2- Colênquima; 3- Parênquima cortical; 4- Canal secretor; 5- Periciclo fibroso; 6- Floema; 7- Xilema; 8- Bainha fibrosa; 9- Parênquima medular.

O rizoma em secção transversal apresenta o formato arredondado com brotos. As células epidérmicas são pequenas e quadrangulares. A periderme é formada por duas camadas de células grandes onde está presente o felogênio. No córtex primário há várias camadas de aerênquima. Delimitados pela endoderme, os feixes vasculares são do tipo colaterais formando um eustelo típico em torno da medula (HERNÁNDEZ *et al.* 2013; GUSMÃO, 2013) (Figura 4).

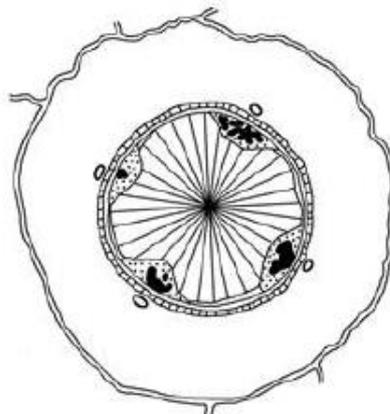
Figura 4: Rizoma do *S. chilensis*.



Fonte: HERNÁNDEZ *et al.* 2013.

As raízes finas e arredondadas. Possuem periderme com felogênio superficial e, na endoderme, estrias de Caspary. No córtex primário existem de 10 a 12 camadas de parênquima. A região vascular e medular é preenchida por xilema secundário com quatro grupos de floema com fibras. Em raízes jovens é possível observar a presença de ductos acima dos feixes vasculares. (HERNÁNDEZ *et al.* 2013; GUSMÃO, 2013) (Figura 5).

Figura 5: Visão Geral da raiz do *S. chilensis*.



Fonte: HERNÁNDEZ *et al.* 2013.

3.1.3 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO *SOLIDAGO CHILENSIS*

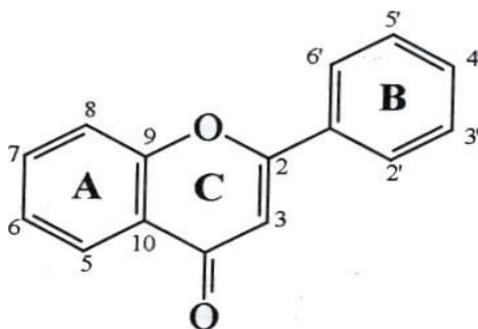
Estudos realizados para identificação fitoquímica do *S. chilensis* mostram a presença de flavonoides como a quercetina, quercitrina (3-*O*-ram-quercetina) e rutina (3-*O*-rutinosídeo-quercetina) (VALVERDE, *et al.* 2012; SABIR *et al.* 2012; BAGATINI *et al.* 2009; CRUZ, *et al.* 2013; SIMÕES, 2007). Além de sesquiterpenos, saponinas, diterpenos clerodânicos e labdânicos como solidagenona, desoxisolidagenona, solidagolactona e outros derivados de solidagolactol (VALVERDE, *et al.* 2012). Segundo estudo realizado por Bohlmann e colaboradores (1980) foi identificado a presença de derivados do fenilpropanóides nas raízes da planta. Também foram identificados a presença de tanino hidrossolúvel (ácido gálico), anilina, 4-acetilbenzoato de etila e derivados terpenoídicos do óleo essencial (CRUZ *et al.* 2013; VALVERDE *et al.* 2012; BAGATINI *et al.* 2009). É relatada também a presença de ácido clorogênico representado principalmente pelo ácido cafeoilquínico (SILVA *et al.* 2010; TAMURA *et al.* 2009; SILVA *et al.* 2015).

3.1.4 FLAVONOIDES

Os flavonoides são o grupo mais abundante e diversificado dos metabólicos secundários (SIMÕES *et al.* 2007; SILVA *et al.* 2002). São biossintetizados a partir da via do ácido chiquímico e do ácido acético, sendo precursores de outras substâncias como terpenoides, ácidos graxos, aminoácidos alifáticos, entre outros (VALVERDE *et al.* 2012; COUTINHO *et al.* 2009; DORNAS *et al.* 2007). Por sua abundância eles estão presentes na dieta humana, encontrados em frutas como uva, cereja, maçã e cítricos, vegetais (cebola, brócolis, vagem) legumes, casca de árvores, raízes, flores, cereais, entre outros (COUTINHO *et al.* 2009; DORNAS *et al.* 2007; LOPES *et al.* 2000; BEHLING *et al.* 2004).

Há aproximadamente 4.200 tipos de flavonoides (SIMÕES *et al.* 2007), que são caracterizados por possuírem em sua estrutura principal 15 átomos de carbonos em seu núcleo fundamental (C₆C₃C₆), duas fenilas ligadas por uma cadeia de três átomos de carbonos entre elas (Figura 6).

Figura 6: Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.



Fonte: SIMÕES *et al.* 2007 (p. 579).

A diversidade de constituintes desse grupo é devida sua estrutura poder sofrer hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, oligomerização entre outras reações, causando modificações em sua estrutura principal (COUTINHO *et al.* 2009; LOPES *et al.* 2000). Assim, os flavonoides apresentam várias subclasses, como flavononas, flavonas, flavonóis e seus *O*- heterosídeos, antocianos, auronas, chalconas, isoflavonoides (SIMÕES *et al.* 2007; COUTINHO *et al.* 2009; DORNAS *et al.* 2007; MARTINEZ-FLÓREZ *et al.* 2002). Conforme a Tabela 1, podemos observar alguns constituintes das subclasses dos flavonoides e as diferenças nas suas estruturas químicas.

Tabela 1: Alguns exemplos dos representantes mais comuns das subclasses de flavonoides.

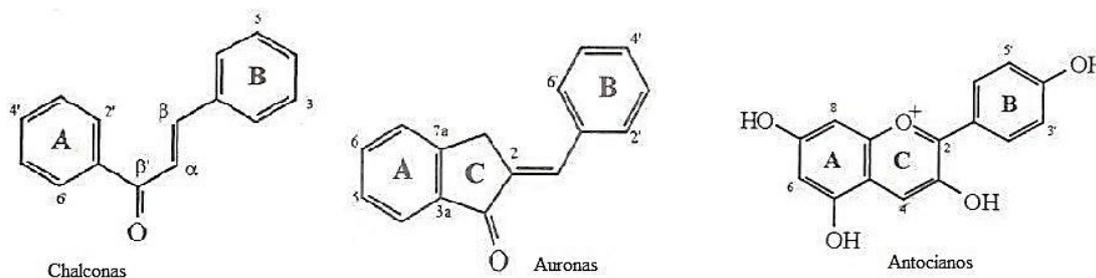
FLAVONOIDES	POSIÇÃO DOS SUBSTITUÍTES NA ESTRUTURA BÁSICA DOS FLAVONOIDES									
	3	4	5	6	7	2'	3'	4'	5'	6'
<i>Flavonóis</i>										
Quercetina	OH	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
Quercitrina	<i>O</i> -Ram	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
Rutina	<i>O</i> -Rut	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
Canferol	OH	H	OH	H	OH	H	H	OH	H	H
Miricetina	OH	H	OH	H	OH	H	OH	OH	OH	H
<i>Flavonas</i>										
Apigenina	H	H	OH	H	OH	H	H	OH	H	H
Crisina	H	H	OH	H	OH	H	H	H	H	H
Luteolina	H	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
<i>Antocianidinas</i>										

Cianidina	OH	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
Malvidina	OH	H	OH	H	OH	H	OMe	OH	OMe	H
Delfinidina	OH	H	OH	H	OH	H	OH	OH	OH	H
<i>Flavononas</i>										
Alpinetina	H	H	OMe	H	OH	H	H	H	H	H
Eriodictiol	H	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H	H
<i>Isoflavonas</i>										
Daidzeína	H	H	H	H	OH	H	H	OH	H	H
Genisteína	H	H	OH	H	OH	H	H	OH	H	H

Fonte: SIMÕES *et al.* 2007. Legenda: Ram- Ramnosídeo Rut- Rutinosídeo Me- Metil Gli- Glicosídeo

A chalconas, diferente dos outros flavonoides, não apresentam o anel C na sua estrutura básica, por isso o núcleo A é numerado com números ordinários seguidos de uma linha (') e o B com números ordinários. As auronas apresentam uma porção olefinica ligada a grupamentos aromáticos, modificando a estrutura básica dos flavonoides também. Os antocianos apresentam o cátion flavílio, além de possuir em sua estrutura básica a ligação de hidroxila nas posições 3, 5, 7 e 4' sem a dupla ligação com oxigênio na posição 4 (Figura 7) (SIMÕES *et al.* 2007; DORNAS *et al.* 2007).

Figura 7: Estrutura básica das chalconas, auronas e antocianos.



Fonte: Adaptado, SIMÕES *et al.* 2007(p.585-587-584).

Por possuir propriedades farmacológicas, os flavonoides apresentam um vasto emprego na farmacoterapia (Tabela 2). Há muitos medicamentos produzidos a partir dos flavonoides, além do crescente número de pesquisas em busca de novas plantas que apresentam esses compostos.

Tabela 2: Atividades farmacológicas atribuídas a alguns flavonoides.

ATIVIDADE	FLAVONOIDE	REFERÊNCIAS
Antitumoral	Quercetina	Formica e Regelson, 1995
Antiespasmódica	quercetina-3-glicosídeo; rutina; pinostrobin	Mata et al., 1997
Anti-inflamatória	5,7,3'- triidróxi- 3,6,4'- tri-metóxi-flavona; 5,3' diidróxi- 4'-metóxi-7-carbometóxi-flavonol	Abad et al., 1993
	buteína; coparina; 3'-O-metil-violanona; xenognosina B	Chan et al., 1998
	Ternatina	Lima et a., 1996
	Quercetina	Duwiejua e Zeitlin, 1993
Antimicrobiana	7',4'-diidróxi- 5- metóxi-flavona; 4',2,4'- tri-diidróxi -6'-metoxi-chalcona; 3',4',5,7-tetra-hidróxi-3-metóxi-flavona; quercetina	Gutkind et al., 1984 Beil et al., 1995
	nobiletina; tangeretina	Calomme et al., 1996
Antiúlcera	Quercetina	Alarcon et al., 1994 Beil et al., 1995
Antiviral	Quercetina	Formica e Regelson, 1995
	acacetina; apigenina; crisina	Critchfield et al., 1996
	Pectolinargenina	Perry e Foster, 1994
	canferol; galangina; luteolina; quercetina	Amoros et al., 1992
	quercetina; quercitrina;	Mucsi e Pragai, 1985
	amentoflavona	Ma et al., 2001
Antioxidante	quercetina; diidroquercetina; rutina	Larson, 1988
	mistura 90% diosmina e 10% hesperidina	Cypriani et al., 1996
	diosmina; catequina; quercetina	Morel et al., 1993
	luteolina-3'-O-β-D-glicuronídeo luteolina-3'-O-(4''-O-acetil)-β-D-glicuronídeo luteolina-3'-O-(3''-O-acetil)-β-D-glicuronídeo; hesperidina	Okamura et al., 1994
Estrogênica	8-isopentenilnaringenina	Kitaoka et al., 1998
Tripanossomicida	5,4'-diidróxi-7-metóxi-flavona	Ribeiro et al., 1997
	5,4'-diidróxi-3,6,7-trimetóxi-flavona	

Fonte: SIMÕES *et al.* 2007 (p. 607).

3.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO

O sistema imune utiliza vários mecanismos de defesa. O processo inflamatório ocorre como resposta do tecido à lesão celular ocasionada por um agente ou estímulo lesivo (VOLTARELLI, 2009). Existem três tipos de agentes lesivos, físico (queimaduras, radiação, trauma), biológico (micro-organismo, reações imunológicas) e químico (substância cáustica) (SILVA, 2010; CARVALHO & LEMÔNICA, 1998).

Por se tratar de um processo complexo, dinâmico e multimediado, ele envolve uma cascata de eventos bioquímicos e celulares. Assim, tanto a imunidade inata quanto à imunidade adquirida participam desse processo (SILVA, 2010). A imunidade inata é responsável pelos principais sinais de inflamação dor, calor, rubor e edema. Já a imunidade adquirida é caracterizada pela produção de anticorpos específicos para o agente invasor (NATHAN, 2002; COUTINHO *et al.* 2009). Na resposta inflamatória acontecem inicialmente eventos inespecíficos, ou seja, como ainda não foi identificado se a lesão celular é devido ao tecido agredido ou se é devido ao um agente invasor, tanto os mediadores da imunidade inata quanto da adquirida entram em ação (COUTINHO *et al.* 2009).

Após a lesão tecidual sofrida a primeira resposta do sistema imunológico é a vasodilatação arteriolar e, conseqüentemente, há um aumento no fluxo sanguíneo, aparecendo os sinais de calor e rubor. Após a vasodilatação há uma vasoconstrição transitória. Dessa forma, ocorre a ativação de células endoteliais e leucócitos, havendo um extravasamento. Logo há um aumento da permeabilidade vascular, causando o acúmulo de fluido rico em proteínas (exsudato), resultando na formação do edema e dor (COUTINHO *et al.* 2009; VOLTARELLI, 2009; SILVA, 2010).

Todas essas respostas ocorrem pela ativação dos mediadores químicos após a lesão tecidual. Os principais mediadores químicos no processo inflamatório são a histamina, serotonina, metabólicos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fator de ativação plaquetária, bradicinina, óxido nítrico, neuropeptídeos e citocinas (SILVA, 2010; COUTINHO *et al.* 2009; VOLTARELLI, 2009).

3.2.1 HISTAMINA E SEROTONINA

A histamina, quimicamente conhecida como 2-(4-imidazolil) etamina ou β -aminoetilimidazol, é uma amina sintetizada pela descarboxilação do L-aminoácido histidina

pela enzima histidina descarboxilase (Figura 8). É uma molécula hidrofílica que apresenta anel imidazol e um grupamento amino conectados por dois grupos metila, na forma catiônica ela se apresenta farmacologicamente ativa (SILVA & MOTA, 2014).

Figura 8: Síntese da Histamina.

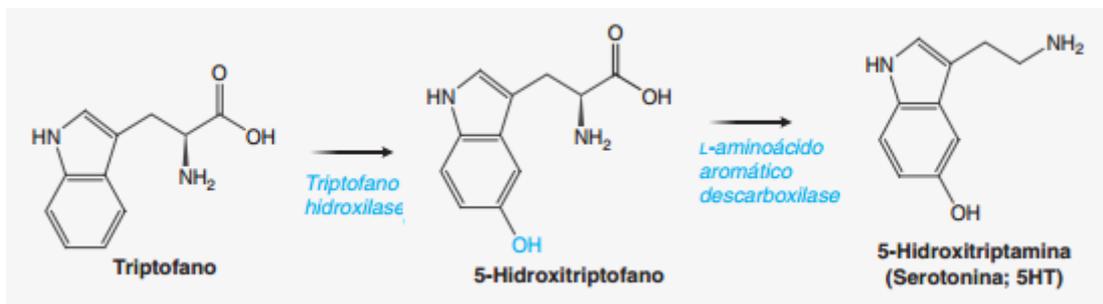


Fonte: Adaptado SILVA, 2010 (p. 552).

No organismo humano, a histamina se encontra armazenada nos mastócitos e basófilos sendo liberada na presença de processos fisiológicos e patológicos. Existem três tipos de receptores histamínicos: H_1 , H_2 e H_3 . No processo inflamatório, a histamina é liberada pelos mastócitos e basófilos sendo responsável pela vasodilatação dos vasos sanguíneos mais finos, o que caracteriza o rubor, conseqüentemente à redução da pressão sanguínea. Ela também interfere aumentando a permeabilidade vascular facilitando a passagem de líquidos e proteínas. Assim, o receptor H_1 está envolvido na fase inicial da vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e constrição dos grandes vasos, já o receptor H_2 mantém a vasodilatação (SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010).

A serotonina (5-HT) é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, denominada 5-hidroxitriptamina (Figura 9). No processo inflamatório, potencializa a resposta fagocitária, estimula o crescimento de fibroblastos e a formação de colágeno, sendo também mediadora de certas formas de dor. Além de participar na vasodilatação e no aumento da permeabilidade vascular no local da inflamação (SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010).

Figura 9: Síntese de serotonina.

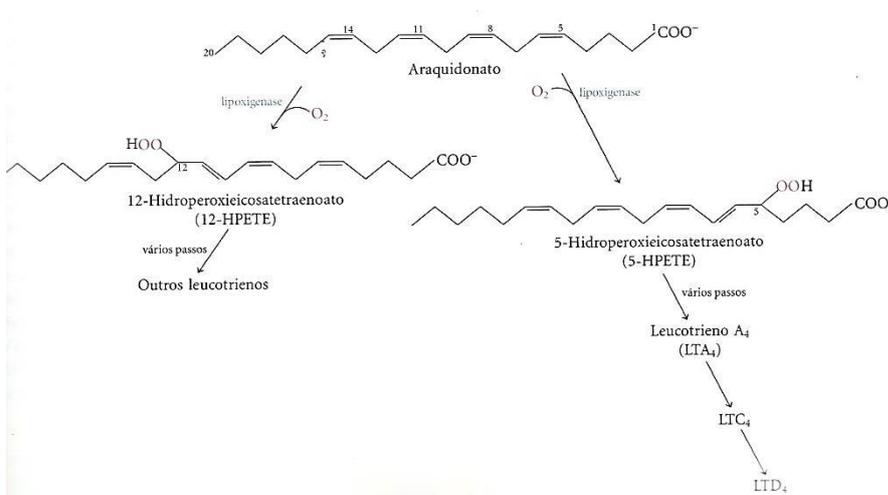


Fonte: Adaptado GOLAN, *et al.* 2009 (p. 188). A 5-hidroxitriptamina (serotonina) é sintetizada a partir do aminoácido triptofano em duas etapas: a hidroxilação do triptofano, para formar 5-hidroxitriptofano, e a descarboxilação subsequente desse intermediário, produzindo a 5-hidroxitriptamina (5HT). A triptofano hidroxilase é a enzima que limita a velocidade nessa via.

3.2.2 METABÓLICOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

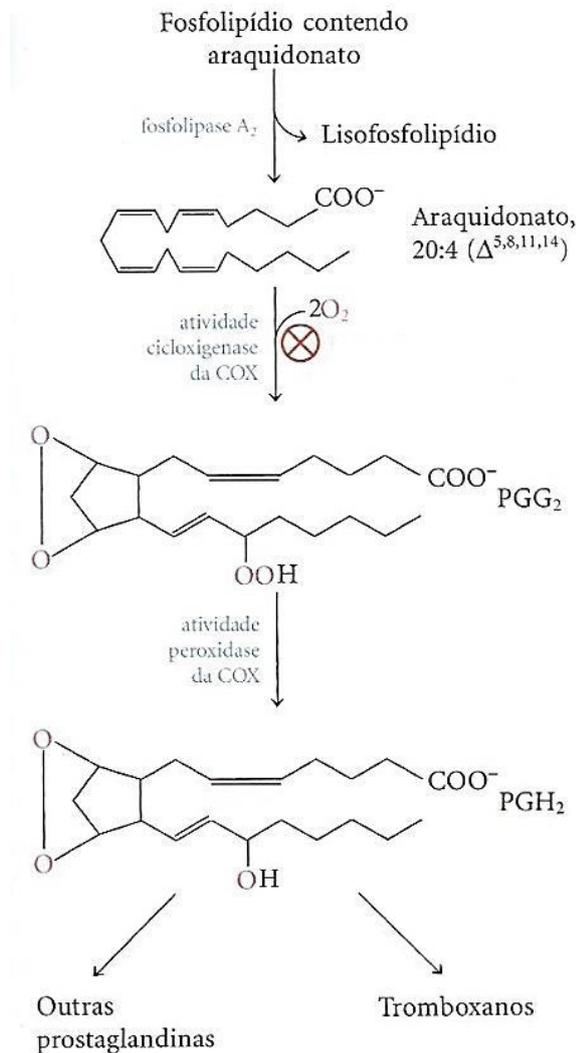
O ácido araquidônico ou ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico é um ácido graxo insaturado com vinte átomos de carbono e quatro duplas ligações todas em cis. Ele pode ser liberado através dos fosfolípidos de membrana com a ação da fosfolipase A2, fosfolipase C e lipase diacilglicerol. Sua metabolização pode ocorrer pela via lipooxigenase (Figura 10) que desencadeia a biossíntese dos leucotrienos e pela via ciclooxygenase (Figura 11) que é responsável pela síntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010; VOLTARELLI, 2009).

Figura 10: Via “linear” do araquidonato até leucotrienos.



Fonte: LEHNINGER *et al.* 2006 (p. 793).

Figura 11: Via “cíclica” do araquidonato até prostaglandinas e tromboxanos.



Fonte: Adaptado de LEHNINGER *et al.* 2006 (p. 793). Depois que a fosfolipase A₂ libera o araquidonato dos fosfolípídios, as atividades de ciclooxigenase e de peroxidase da COX (também chamada de prostaglandina H₂ sintase) catalisam a produção de PGH₂, a precursora das demais prostaglandinas e tromboxanos.

A ciclooxigenase apresenta duas isoformas a COX-1 e a COX-2, a diferença está na presença da isoleucina em uma e na outra a valina. Essas modificações estruturais garantem a elas locais distintos de atuação (VOLTARELLI, 2009).

A COX-1 é responsável pela síntese basal de prostaglandina constitutiva, encontra-se predominantemente no estômago, rins, plaquetas, células endoteliais e musculatura lisa. A COX-2 é importante para síntese de prostaglandina induzida por estímulos inflamatórios, presente nos principais sinais de dor, edema, rubor e rigidez (VOLTARELLI, 2009; ARAUJO *et al.* 2005; SAUTEBIN, 2000).

A prostaglandina se divide em classes (A-J) de acordo com os grupamentos constituintes no ciclo do anel ciclopentânico (SILVA, 2010). A prostaglandina E₂ é liberada pelos macrófagos sendo responsável pela produção de febre, além de tornar a pele hipersensível causando dor. A prostaglandina D₂ é liberada pelos mastócitos com ação vasodilatadora e vasoconstritora. Já a prostaciclina I₂ é localizada nas plaquetas, apresentando ação vasodilatadora, além de controlar a agregação plaquetária proporcionando ação antitrombogênica (ARAUJO *et al.* 2005; SILVA & MOTA, 2014; VOLTARELLI, 2009).

Os tromboxanos são derivados do ácido trombanoico, que é formado a partir da substituição do ciclopentano do ácido prostanóico por um anel de seis átomos de carbonos (SILVA & MOTA, 2014). O tromboxina A₂ (TXA₂) apresenta potente atividade vasoconstritora, sendo um forte indutor da agregação plaquetária (ARAUJO *et al.* 2005; SILVA, 2010).

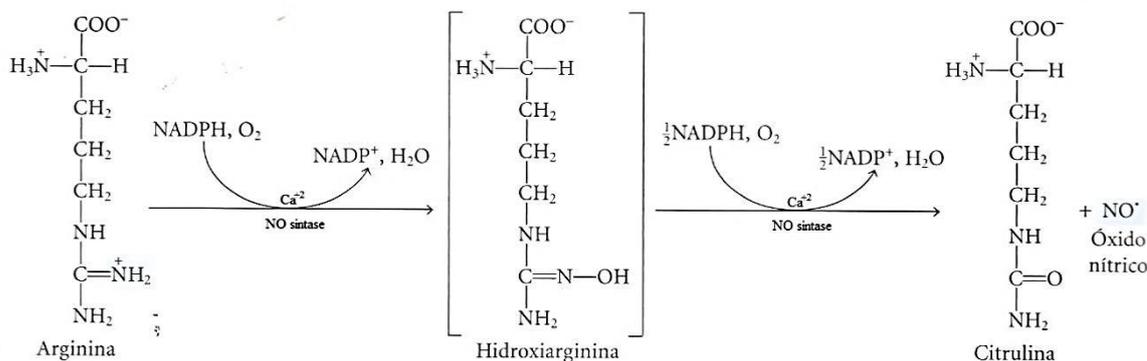
Quando o ácido araquidônico é metabolizado pela via lipooxigenase há a formação dos leucotrienos (VOLTARELLI, 2009). Os leucotrienos possuem três duplas ligações em sua estrutura química e foi inicialmente encontrado nos leucócitos, por isso dessa denominação. Os leucotrienos são divididos em seis grupos de A à F, de acordo com suas diferenças estruturais (SILVA, 2010). Diferente da prostaglandina os leucotrienos são produzidos predominantemente por células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e mastócitos (SILVA & MOTA, 2014).

O leucotrieno B₄ é o mais importante no processo inflamatório, sendo um potente fator quimiotático, estimulando a adesão, migração e liberação dos leucócitos polimorfonucleares em células endoteliais, produzindo superóxidos (SILVA & MOTA, 2014; SILVA *et al.* 2002). O leucotrieno C₄ produz grande broncoconstrição pulmonar, sendo responsável pela sintomatologia da asma (SILVA, 2010). Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ no processo inflamatório aumentam a permeabilidade vascular (COUTINHO *et al.* 2009).

3.2.3 ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO) é formado pela reação da L-arginina através da ação das enzimas NO-sintases, requer a presença de oxigênio, íons de cálcio (Ca⁺²) e NADPH, para converter a arginina em citrulina e NO (SILVA & MOTA 2014; SILVA 2010; FLORA FILHO & ZILBERSTEIN, 2000) (Figura 12).

Figura 12: Biossíntese do óxido nítrico.



Fonte: Adaptado de LEHNINGER *et al.* 2006 (p. 852).

As enzimas NOS controlam a biossíntese e existem em três formas: nNOs ou NOS I, iNOS ou NOS II e eNOS ou NOS III. Existem dois tipos de isoformas as constitutivas que estão presentes nos neurônios (NOS I) e nas células endoteliais (NOS III), elas se apresentam em baixas concentrações, sendo dependentes de íons de cálcio, atuando no ritmo fisiológico. Já a forma indutível (NOS III) é ativada em resposta aos estímulos inflamatórios, encontrada nos macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células de Kupffer, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patogênicos (SILVA 2010; FLORA FILHO & ZILBERSTEIN, 2000; CHATKIN *et al.* 2000; COUTINHO *et al.* 2009).

Devido à presença de um radical livre (um elétron extra), o NO apresenta atividade benéfica e tóxica, dependendo da concentração e depuração tecidual. Ele age como mensageiro intracelular, não necessitando de um intermediário membranoso. Em concentrações maiores ele apresenta ação antibactericida, antiparasítica e antiviral (FLORA FILHO & ZILBERSTEIN, 2000).

Segundo Silva (2010, p.578):

“As ações do NO abrangem: vasodilatação, inibição de adesão e agregação plaquetas e monócitos, inibição de proliferação de músculo liso, proteção contra aterogênese, efeitos sinápticos no sistema nervoso central e periférico, efeitos citoprotetores na defesa do hospedeiro e efeitos citotóxicos em microorganismos patogênicos”.

3.2.4 CITOCINAS

As citocinas são glicoproteínas que atuam regulando a imunidade inata e específica, além de estimular a hematopoese. Elas são responsáveis por controlar diversos processos de natureza hormonal, imune e inflamatória (VOLTARELLI, 2009; BRASIL *et al.* 1999).

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas que inclui as interleucinas (ILs), interferons (IFNs), fatores estimulantes de colônias (CsFs) e fatores de necrose tumoral (TNF- α e TNF- β ou linfotóxina). São produzidas em diversas células com diferentes alvos e ação e sintetizadas em um curto período de tempo autolimitado (SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010).

3.2.4.1 INTERLEUCINAS (IL)

A interleucina 1 (IL-1) é uma proteína produzida por fagócitos mononucleares, que apresenta três ligantes a IL-1 α , IL-1 β e a IL-1RA. A IL-1 α e IL-1 β promovem os estímulos pró-inflamatórios locais e sistêmicos, através da ativação da adenilciclase, produção de AMPc e ativação da PKA, que induz a produção de mediadores químicos, como a prostaglandina. A IL-1RA é antagonista endógeno da IL-1 α e IL-1 β (VOLTARELLI, 2009; SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010).

A interleucina 2 (IL-2) desempenha importante papel como fator de crescimento dos linfócitos T, além de estimular o crescimento de células naturais Killer (NK) ampliando a ação citolítica, atua sobre as células B estimulando a síntese de anticorpos e promove apoptose do linfócito (VOLTARELLI, 2009; SILVA & MOTA, 2014).

A interleucina 3 (IL-3) atua sobre as células-tronco hemopoéticas no crescimento e diferenciação de todas as linhagens celulares (SILVA & MOTA, 2014; SILVA, 2010).

A interleucina 4 (IL-4) é sintetizada por linfócitos T-CD4⁺ e mastócitos. Ela estimula a proliferação de linfócitos T, especialmente Th2, e também estimula a adesão dos linfócitos, monócitos e eosinófilos nas células endoteliais. A IL-4 atua na multiplicação e diferenciação dos linfócitos B, sendo necessária para a produção de IgE 1 β (VOLTARELLI, 2009; SILVA & MOTA, 2014).

A interleucina 5 (IL-5) também é sintetizada nos linfócitos T-CD4⁺ e mastócitos, porém atua em associação com a IL-2 e IL-4 estimulando o crescimento e diferenciação de linfócitos B, estimulando a síntese de Igs, principalmente IgA 1 β (SILVA & MOTA, 2014).

A interleucina 6 (IL-6) é sintetizada por fagócitos mononucleares, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta à IL-1 e TNF- α . É uma citocina mediadora na fase aguda da inflamação, atraindo os eosinófilos para o local da inflamação 1 β (VOLTARELLI, 2009; SILVA & MOTA, 2014).

Sintetizada por fagócitos mononucleares a IL-12 é responsável por induzir células T e NK a produzirem outras citocinas (GM-CSF, TNF e IFN), o desenvolvimento de linfócitos Th1 contra patógenos intracelulares e aumenta a citotoxicidade de linfócitos e células NK 1β (VOLTARELLI, 2009; SILVA & MOTA, 2014).

3.2.4.2 INTERFERONS (IFN)

Os interferons (IFN) são divididos em dois grupos, o do tipo I constituído por IFN- α e IFN- β , sendo normalmente produzido pela maioria das células. O tipo II que é o IFN- γ são secretados pelas células NK e linfócitos T (SILVA & MOTA, 2014; VOLTARELLI, 2009).

Os IFN do tipo I apresentam ação antiviral e antitumoral, devido sua atividade nas glicosiltransferases afetando a glicosilação de proteínas virais, conseqüentemente altera o empacotamento viral, diminuindo sua virulência (VOLTARELLI, 2009).

O IFN- γ funciona como uma molécula imunomoduladora, aumentando a produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio por macrófagos, restringindo e matando patógenos intracelulares (GOULART *et al.* 2002). Assim, ele é um adjuvante no tratamento de infecções.

3.2.4.3 FATORES DE NECROSE TUMORAL (TNFs)

Os fatores de Necrose (TNFs) são divididos em três cadeias polipeptídicas TNF- α , TNF- β e TNF- γ , sendo produzidos por mastócitos ativados, fagócitos mononucleares, linfócitos T e células NK (SILVA & MOTA, 2014).

O TNF estimula a produção de outras citocinas como a IL-1, IL-2, IL-6, a síntese de fatores estimulantes de colônia (CsFs), além de induzir a atividade antimicrobiana e antiviral (SILVA & MOTA, 2014).

O TNF em altas concentrações age de cinco maneiras como:

- Pirogênio endógeno: induz a síntese de prostaglandina, o mediador responsável pela febre.
- Coagulante: atua sobre o sistema de coagulação promovendo ação procoagulantes e anticoagulante.
- Fator leucopênico: interfere na maturação dos leucócitos na medula óssea causando linfopenia e imunodeficiência.

- Anabolizante: age diminuindo o apetite devido inibir a síntese da lipase lipoprotéica, assim há uma redução no metabolismo das células adiposas causando enfraquecimento.
- Estimuladora do metabolismo dos hepatócitos: potencializa a síntese de proteínas pelo metabolismo do hepatócitos.

O TNF- α é a citocina que se destaca no sistema pró-inflamatório devido ser responsável pela indução da vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e ativação plaquetária (COUTINHO *et al.* 2009; VOLTARELLI, 2009).

3.2.5 CININAS

As cininas, bradicinina e lisil-bradicinina (calidina) são oligopeptídios originados da ação de protease (calicreínas) que age sobre o substrato cininogênios. Os cininogênios se apresentam de duas formas baixo e alto peso molecular (VOLTARELLI, 2009; SILVA, 2010; SILVA &MOTA, 2014).

Há dois tipos de calicreínas, a tecidual e a plasmática. As calicreínas plasmáticas são sintetizadas pelo fígado circulante na forma de pré-calicreína, sendo um precursor inativo, com a lesão tecidual no início do processo inflamatório ela é ativada se tornando calicreína pela ação catalizadora do fator Hageman, ou também denominado fator XII da cascata da coagulação. Agindo sobre o cininogênio de alto peso molecular libera a bradicinina. A bradicinina pode excitar as terminações nervosas sensoriais e provocar a dor (VOLTARELLI, 2009; SILVA, 2010; SILVA &MOTA, 2014).

As calicreínas teciduais são produzidas no pâncreas, rins, glândulas salivares e outros tecidos. Também se apresentam primeiramente na forma inativa pró-calicreína e quando hidrolisam os cininogênios de baixo peso molecular produz a lisil-bradicinina (VOLTARELLI, 2009; SILVA, 2010; SILVA &MOTA, 2014).

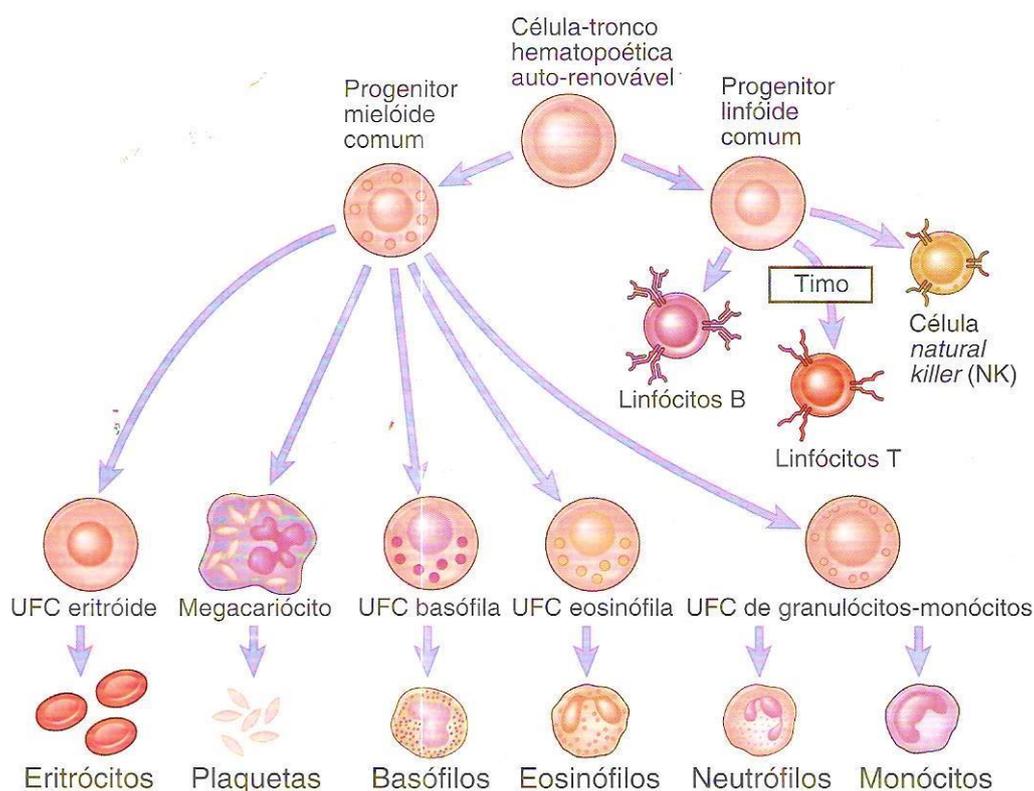
Assim, as cininas atuam modulando a inflamação de forma direta como produzindo vasodilatação, dor e aumento da permeabilidade capilar dos vasos, ou de forma indireta, pela produção de prostaglandinas e óxido nítrico (VOLTARELLI, 2009; SILVA, 2010; SILVA &MOTA, 2014).

3.2.6 LEUCÓCITOS

O organismo humano apresenta várias formas de defesa, como flora bacteriana, epiderme, mucose e secreções. Porém existem células específicas que apresentam mecanismos de defesa imunológica. No processo inflamatório essas células são as primeiras a agir, sendo responsáveis pela fagocitose (ação de atacar e destruir as substâncias estranhas ou microrganismo pelos leucócitos) (SILVA, 2010; ABBAS *et al.* 2008; GUIMARÃES, 2010).

A hematopoese (formação das células sanguíneas) (Figura 13) ocorre nas células tronco hematopoiéticas, fazendo com que haja uma diferenciação. Essa diferenciação celular ocorre devido a fatores de crescimento liberados no local, ativando os fatores estimulantes colônia (CsFs) (SILVA, 2010; ABBAS *et al.* 2008; GUIMARÃES, 2010).

Figura 13: Hematopoese.



Fonte: ABBAS *et al.* 2008 (p. 57).

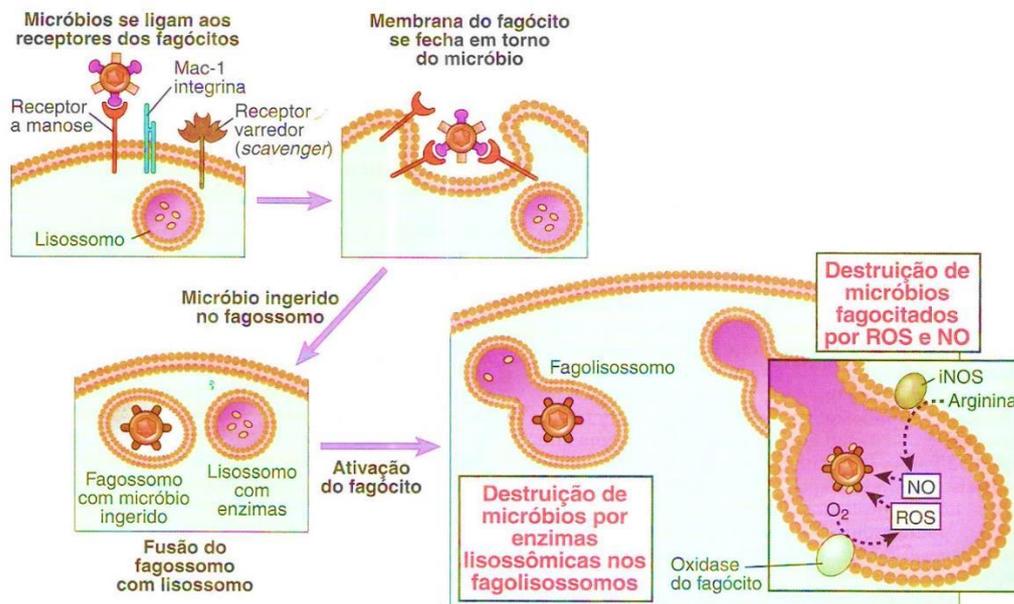
As células são divididas em polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilo e basófilo) e mononucleares (monócito e mastócito) (ABBAS *et al.* 2008).

Os leucócitos polimorfonucleares, neutrófilos, são as células brancas mais abundantes. É uma célula de 12 a 15µm de diâmetro que apresenta um núcleo de três a cinco lóbulos ligados entre si, em seu citoplasma há presença de dois tipos de grânulos. Os grânulos específicos apresenta preenchimento com lisozima, colagenase e elastase (enzimas). Já o outro tipo de grânulo, denominado azurófilos, também apresenta enzimas e outras substancias microbicidas (SILVA, 2010; ABBAS *et al.* 2008).

Os neutrófilos compõe uma célula de defesa frente a infecções, principalmente bacteriana. Cada leucócito polimorfonuclear circula no sangue por 6 horas, após esse período ele sofre apoptose (morte celular programada) (SILVA, 2010; ABBAS *et al.* 2008; GUIMARÃES, 2010).

A migração dos neutrófilos ate o local de infecção ocorre através da quimiotaxia, ao entrarem em contato com os agentes agressores, eles fagocitam e englobam em vâculos citoplasmáticos (fagossomos) ocorrendo assim a destruição do agente invasor (Figura 14) (ABBAS *et al.* 2008; ZHONG *et al.* 2003).

Figura 14: Fagocitose e destruição intracelular de microrganismos



Fonte: ABBAS *et al.* 2008 (p. 35). Os microrganismos podem ser ingeridos por diferentes receptores de membrana dos fagócitos; alguns se ligam diretamente aos microrganismos e outros se ligam aos microrganismos opsonizados (observe que a integrina Mac-1 se liga a microrganismos opsonizados com proteínas do complemento, não exibidos). Os microrganismos são internalizados para dentro dos fagossomos, os quais se fundem aos lisossomos para formar os fagolisossomos, onde os microrganismos são internalizados para dentro dos fagossomos, os quais se fundem aos lisossomos para formar os fagolisossomos, onde os microrganismos são destruídos por intermediários reativos do oxigênio e do nitrogênio e enzimas proteolíticas. NO, óxido nítrico; ROS, intermediários reativos do oxigênio.

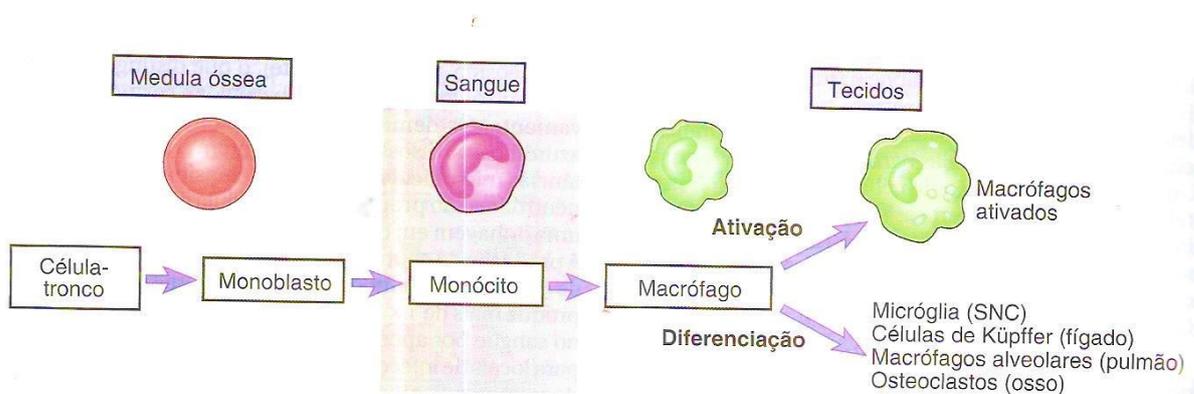
Os eosinófilos são granulócitos que estão presentes durante a fase tardia da inflamação. Apresentam ação principalmente em doenças alérgicas, helmínticas, infecções e outras doenças muitas vezes idiopáticas. O IL-5 é responsável pela ativação dos eosinófilos, e quando ativados eles produzem e liberam mediadores lipídicos, incluindo prostaglandina e leucotrienos. Considerada uma célula pro-inflamatória (ABBAS *et al.* 2008; WELLER, 1997).

Os basófilos constituem menos de 1% dos leucócitos no sangue. São ativados pelas IL-3, em seus grânulos há presença de histamina, sulfato de condroitina e protease. Além de ter expressão rápida e potente de IL-4 e IL-13. Apresentam-se normalmente em processos inflamatórios agudos, contribuindo para reações de hipersensibilidade imediata (ABBAS *et al.* 2008; STONE *et al.* 2010).

Os fagócitos mononucleares tem como função principal a fagocitose. Durante o processo de maturação o primeiro tipo de fagócito mononuclear que entra no sangue é chamado de monócito, o qual apresenta apenas um núcleo e um citoplasma granuloso contendo lisossomos, vâculas fagocíticas e filamentos citoesqueléticos (ABBAS *et al.* 2008).

Quando os monócitos entram nos tecidos ele termina seu processo de maturação tornando-se macrófagos (Figura 15), tal célula pode-se apresentar de diferentes formas morfológicas, dependendo dos estímulos externos. Assim, os macrófagos recebem vários nomes dependendo o tecido que se encontra, como células microgúliais (Sistema Nervoso Central), células de Kupffer (fígado), mastócitos alveolares (vias áreas pulmonares) (ABBAS *et al.* 2008; AUWERX, 1991).

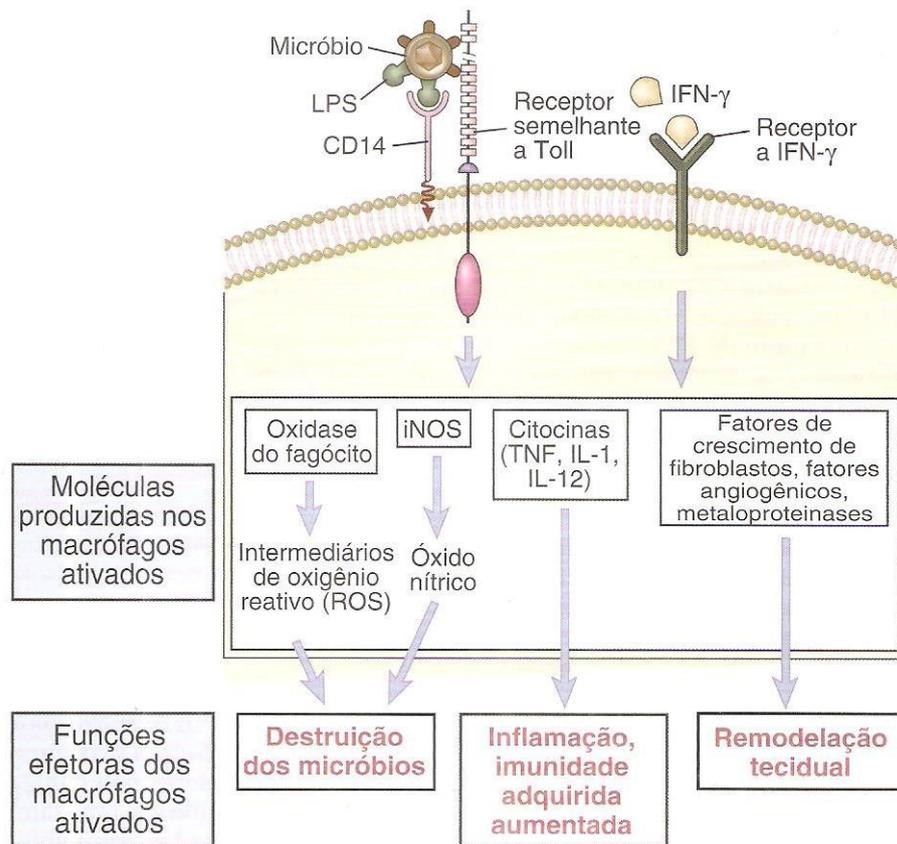
Figura 15: Maturação dos fagócitos mononucleares.



Fonte: ABBAS *et al.* 2008 (p. 30).

Além de fazer a fagocitose, ele desempenha várias funções mediadas por citocinas, como TNF e IL-1 (Figura 16). Ele também produz IL-12 que estimula células NK, células T a produzirem IFN- γ (ABBAS *et al.* 2008; AUWERX, 1991).

Figura 16: Funções efetoras dos macrófagos.

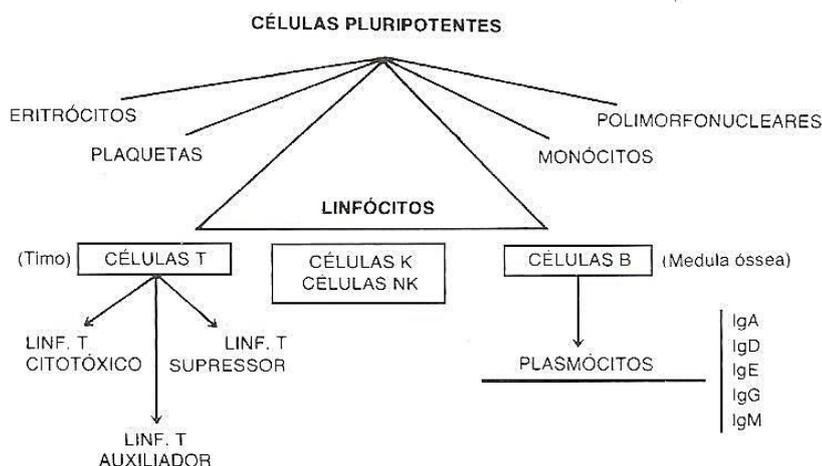


Fonte: ABBAS *et al.* 2008 (p. 37). Os macrófagos são ativados por produtos microbianos tais como lipopolissacarídeo (LPS) e por IFN- γ derivado da célula NK. O processo de ativação do macrófago leva à ativação de fatores de transcrição, à transcrição de vários genes e à síntese de proteínas que medeiam as funções dessas células. Na imunidade adquirida mediada por células, os macrófagos são ativados por estímulos dos linfócitos T (ligante do CD40 e IFN- γ) e respondem essencialmente da mesma maneira.

Tanto os macrófagos e neutrófilos convertem oxigênio molecular em derivados reativos do oxigênio (ROS) que são altamente reativos que destroem os microorganismos. Os macrófagos também produzem intermediários do nitrogênio, principalmente óxido nítrico (NO) que apresenta efeito tóxico (ABBAS *et al.* 2008).

Os linfócitos são leucócitos responsáveis por reconhecer e distinguir antígenos. Pode ser classificado em: linfócitos B, T e células NK (Natural Killer) (Figura 17) (ABBAS *et al.* 2008).

Figura 17: Diagrama representativo da hematopoese



Fonte: SILVA, 2010 (p. 522).

As células T podem ser divididas em três subgrupos, sendo denominadas pelo papel que realizam ou pela presença de determinada proteína. São classificadas como células T citotóxicas ou $CD8^+$, células T auxiliares ou $CD4^+$ e células T supressoras ou reguladoras (WIDMAIER *et al.* 2013).

Com a entrada do antígeno, as células $CD4^+$ se ligam a ele, liberando citocinas como IL-2, CsFs, fator de proliferação de células B (BCGF) e macrófagos. Assim, as células T auxiliares interagem diretamente na ativação de células B e indiretamente nas células T citotóxica (WIDMAIER *et al.* 2013; SILVA, 2010).

As células T citotóxicas são células que desempenham função tóxica na célula (antígeno), através da liberação de substâncias químicas, fazendo com que haja a morte celular (WIDMAIER *et al.* 2013).

As células T reguladoras modulam a resposta imune das células T e B, atuando principalmente na regulação do efeito citotóxico das células $CD8^+$ (WIDMAIER *et al.* 2013).

As células B se ligam aos antígenos e apresentam as células T auxiliares a eles. Os linfócitos B apresentam plasmócitos derivados dela. Eles são responsáveis pelo envio de anticorpos específicos na circulação sanguínea, de maneira que sejam identificados os antígenos em todo o corpo. Isso se deve a constituição da família de proteínas denominadas,

imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM) que combatem os invasores (WIDMAIER *et al.* 2013; SILVA, 2010).

As células natural Killer, como o nome já sugere, atacam e matam as células-alvos, atuando não somente em células de antígenos, mas também em células do próprio organismo (WIDMAIER *et al.* 2013; ABBAS *et al.* 2008).

Observe a tabela 03 a qual mostra de forma simplificada a função de cada mediador da resposta imune.

Tabela 3: Células mediadoras das Respostas Imunes

Nome	Local de Produção	Funções
Neutrófilos	Medula óssea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fagocitose 2. Liberação de substâncias químicas envolvidas na inflamação (vasodilatadores, quimiotaxia, etc.);
Basófilos	Medula óssea	Desempenham funções no sangue semelhantes as dos mastócitos nos tecidos
Eosinófilos	Medula óssea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Destroem os parasitas multicelulares. 2. Participam nas reações de hipersensibilidade imediata.
Monócitos	Medula óssea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desempenham funções no sangue semelhante a dos macrófagos nos tecidos.
Linfócitos	Amadurecem na medula óssea (células B e células NK) e no timo (células T); ativados nos órgãos linfoides periféricos;	Atuam como células de reconhecimento nas respostas imunes específicas e são essenciais para todos os aspectos dessas respostas.
Células B		<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciam as respostas imunes mediadas por anticorpos mediante a ligação de antígenos específicos aos receptores de membrana plasmática das células B, que são imunoglobulinas. 2. Durante a ativação, são transformadas em plasmócitos, que

		secretam anticorpos. 3. Apresentam o antígeno às células T auxiliares.
Células T citotóxicas (células CD8⁺)		Ligam-se a antígenos na membrana plasmática das células-alvo (células infectadas por vírus, células cancerígenas e transplante de tecido) e destroem diretamente as células.
Células T auxiliares (células CD4⁺)		Secretam citocinas que ajudam a ativar as células B, as células T citotóxicas, células NK e os macrófagos.
Células NK		<ol style="list-style-type: none"> 1. Ligam-se diretamente e de modo inespecífica células infectadas por vírus e a células cancerígenas e as matam. 2. Atuam como células <i>Killer</i> na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)
Plasmócitos	Órgãos linfóides periféricos; diferenciam-se a partir das células B durante a resposta imune;	Secretam anticorpos
Macrófago	Medula óssea; residem em quase todos os tecidos e órgãos; diferenciam-se a partir dos monócitos;	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fagocitose 2. Morte extracelular por meio da secreção de substâncias químicas tóxicas 3. Processam e apresentam antígenos às células T auxiliares e respostas sistêmicas à infecção ou lesão (a resposta de fase aguda)
Mastócito	Medula óssea; residem em quase todos os tecidos e órgãos; diferenciam-se a partir de células da medula óssea;	Liberam histamina e outras substâncias químicas envolvidas na inflamação

Fonte: Adaptado, WIDMAIER *et al.* 2013 p. 661.

3.3 PROPRIEDADES DO *SOLIDAGO CHILENSIS*

A presença de radicais livres resultando no envelhecimento celular, conseqüentemente é responsável pelas doenças degenerativas. Os flavonoides se destacam por apresentar atividades antioxidantes, devido sua estrutura química, a presença dos grupos de hidroxilas fenólicas o que possibilita a doação de elétrons (DORNAS *et al.* 2007; MILTERSTEINER *et al.* 2003). Assim, eles agem como antioxidantes frente aos radicais livres, atuando na inibição de espécies reativas de oxigênio, normalmente direcionada sobre o radical peróxido, conseqüentemente sobre o radical hidroxil (OH·), e o ânion superóxido (O²⁻·) e na peroxidação lipídica (VALVERDE *et al.* 2012; BEHLING *et al.* 2003; SABIR *et al.* 2012).

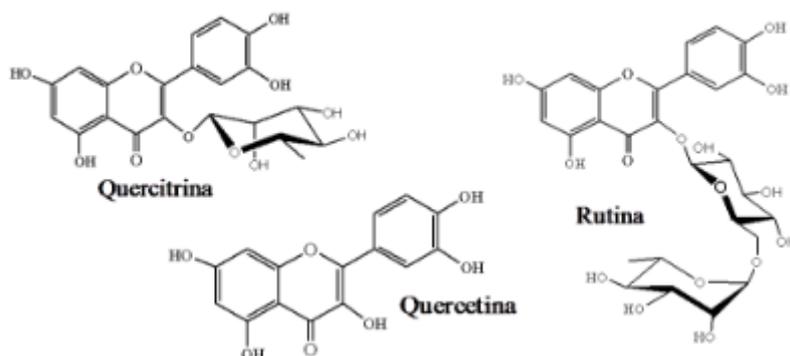
Os flavonoides atuam em sinergismo com outros antioxidantes como o ácido ascórbico (vitamina C) e tocoferol (vitamina E) (MARTINEZ-FLOREZ *et al.* 2002; SIMÕES *et al.* 2007).

No estudo realizado por Guntner e colaboradores (1999) mostrou que o *S. chilensis* apresenta grande atividade antioxidante, em níveis de concentração semelhante é considerado mais eficaz do que o BHT (hidroxitolueno butilado), antioxidante utilizado pelas indústrias.

Os flavonoides também podem alterar propriedades funcionais de certas células como: mastócitos, basófilos, músculo liso e plaquetas. Devido a sua interferência no sistema enzimático, principalmente nas enzimas que fazem parte do processo de formação dos mediadores, como fosfolipase A2, fosfolipase C, lipooxigenase, ciclooxigenase e óxido nítrico, os flavonoides apresentam significativa ação anti-inflamatória (YUI *et al.* 1998; COUTINHO *et al.* 2009). Eles também apresentam efeito inibitório na agregação plaquetária e nas funções de leucócitos, atuando como um protetor das células endoteliais (SILVA *et al.* 2002).

Da variedade de flavonoides a quercetina, quercitrina e a rutina (Figura 18) se destacam no *Solidago chilense*, mas no estudo realizado por Vechia e colaboradores (2016), que isolou as substâncias por meio de métodos cromatográficos e espectroscópicos mostrou que a quercitrina é a substância majoritária no *S. chilensis*. Porém a quercitrina só apresenta atividade anti-inflamatória devido à clivagem do glicosídeo, fazendo que haja a liberação de quercetina.

Figura 18: Estrutura da quercitrina, quercetina e rutina.



A quercetina é o principal responsável pela atividade anti-inflamatória do *S. chilensis*, devido a sua estrutura molecular ter a presença da instauração no anel C, hidroxilas nas posições 7, 5, 4' e 3' e a carbonila no carbono 4 (COUTINHO *et al.* 2009). Apresenta grande atividade inibitória sobre a enzima iNOS, inibindo a produção de óxido nítrico, e a COX, além de bloquear o efeito das citocinas (LÓPEZ-POSADAS *et al.* 2008). A quercetina inibe seletivamente a enzima 5-lipooxigenase, envolvida na formação de leucotrienos e na cascata do ácido araquidônico (SIMÕES *et al.* 2007; LÓPEZ-POSADAS *et al.* 2008).

Ela também é responsável por reduzir a permeabilidade vascular induzida pela histamina. Sua ação anti-inflamatória ainda está relacionada por ser capaz de inibir o crescimento de fibroblastos, os quais apresentam grande participação na granulação e no processo de cicatrização (SIMÕES *et al.* 2007). Além de inibição do Fator de Necrose Tumoral pelas células de Kupffer, quando estimuladas pela injúria (MILTERSTEINER *et al.* 2003).

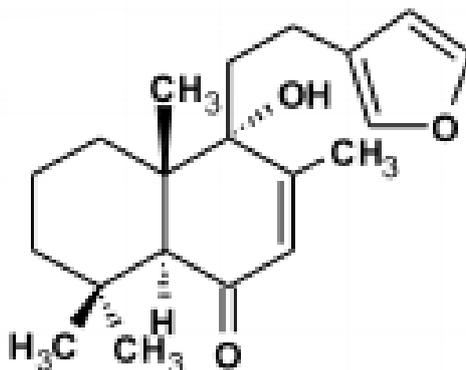
Em geral, a atividade anti-inflamatória do *S. chilensis* está associada a inibição das células polimorfonucleares, o que acarreta na diminuição da migração dos leucócitos e da exsudação. Essa inibição garante a redução dos mediadores pró-inflamatórios como o óxido nítrico, TNF- α e IL-1 β e a exsudação causada por carragenina que inibe indiretamente a liberação de histamina, bradicinina e substância P. Sabe-se que o IL-1 β é responsável pela indução e manutenção de estados de dor crônica, por isso seu bloqueio permite a diminuição da dor (LIZ *et al.* 2008; TAMURA *et al.* 2009; GOULART *et al.* 2007; SILVA *et al.* 2015).

Os estudos realizado por Liz *et al.* (2008) e Goulart *et al.* (2007) com extrato aquoso de rizoma de *S. chilensis* mostraram resultados significativo na inibição dos

leucócitos e exsudação, porém Goulart *et al.* (2007) relata em sua pesquisa que ao analisar as substâncias presentes no rizoma da Arnica Brasileira não foi detectado a presença de quercetina, sendo essa a substância bioativa associada a ação anti-inflamatória do *S. chilensis*. Ele reforça a necessidade de estudos químicos e farmacológicos da planta, devido à atividade anti-inflamatória ocorrer mesmo sem a presença desses componentes.

Deve-se destacar que a principal substância presente no rizoma do *S. chilensis* é a solidagenona (Figura 19), um diterpeno labdânico, segundo Valverde-Soares *et al.* (2009) tal composto garante atividade imunomoduladora, relatada muitas vezes como um gastroprotetor, além de inibir até 93% a produção de óxido nítrico e 99% a proliferação de linfócitos ativos, sendo a resposta para o enigma relatado por Goulart *et al.* (2007).

Figura 19: Estrutura química do Solidagenona.



Fonte: Valverde-Soares *et al.* 2009.

Quando comparado com a indometocina (anti-inflamatório não esteroides-AINES), o *S. chilensis* apresenta ação anti-inflamatória semelhante ao obtidos com ratos pré-tratados com esse AINES, sugerindo assim, sua ação como inibidor da ciclooxigenase (GOULART *et al.* 2007; LIZ *et al.* 2008; TAMURA *et al.* 2009).

A presença da quercetina associada à rutina, além da ação antioxidante, garante ao *S. chilensis* a propriedade de proteção capilar ou ação tônico-venosa, o que permite que ele seja utilizado para distúrbios circulatórios e de fragilidade capilar como hemorragia, varizes, hemorroidas, isso se dá devido a rutina agir sobre a enzima hialuronidase, que é responsável por aumentar a permeabilidade e diminuir a fragilidade capilar (SIMÕES *et al.* 2007; BECHO *et al.* 2009).

O experimento realizado por Melo *et al.* (2011), com aplicação intraperitoneal em camundongos do extrato hidroalcoólico do *S. chilensis*, mostrou a influência da atividade protetora da célula do *S. chilensis* contra mecanismos inflamatórios, que permite o bloqueio indireto de vários outros mediadores químicos, garantindo a prevenção à resistência a insulina associada a obesidade, o que demonstra a possibilidade de uma nova aplicação, além das já conhecidas.

Apesar do *S. chilensis* apresentar ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, antineoplásica, analgésica e antipirética, ainda não foi determinado nenhuma dose terapêutica, sendo apenas recomendada sua aplicação tópica (SIMÕES *et al.* 2007; VECHIA *et al.* 2016; SMOLAREK *et al.* 2009). Na pesquisa de Tamura *et al.* (2009) com extrato hidroalcoólico das partes aéreas do *S. chilensis* mostrou a eficácia entre a administração do extrato por via oral, tópica e intraperitoneal. Observou-se que a administração do extrato por via oral não afetou a formação do edema, o que estar relacionado com a presença de instabilidade dos componentes presentes na Arnica Brasileira quando sofrem ação do sistema trato gastrointestinal (TGI), podendo ser afetado pelo efeito de primeira passagem, metabolização hepática, o que pode estar associada a diferença de pH ou presença ou não de enzimas. Porém ao analisarmos a administração por via tópica e intraperitoneal nota-se a inibição da formação do edema, sendo comprovada maior eficácia quando utilizado a via tópica, devido a diminuição do aumento da permeabilidade ser maior em relação a via intraperitoneal.

Segundo o estudo realizado por Silva *et al.* (2015) outra aplicação terapêutica do *S. chilensis* com resultado significativo é sua utilização no tratamento da tendinite (inflamação de tendão). Com extrato de ácido glicólico de *S. chilensis* foi manipulado um creme de gel para uso tópico, sendo administrado em indivíduos que apresentavam tendinite no flexor e extensor do pulso/mão, durante o estudo observou-se uma diminuição significativa na percepção de dor nos pacientes em relação ao placebo, além de possibilitar o aumento do movimento e flexão, comprovando sua ação no processo inflamatório.

Nota-se que a Arnica brasileira apresenta eficácia no controle e tratamento da dor e inflamação, não somente na terapia para tendinite relatada por Silva *et al.* (2015), mas também no tratamento do lumbago (dor na região lombar), mostrado assim sua ação analgésica na pele, sendo tal propriedade devido a presença do ácido cafeoilquiníco, um derivado do ácido clorogênico (SILVA *et al.* 2010).

O estudo realizado por Assini e colaboradores (2013) com camundongos tinha como objetivo verificar a atividade anti-inflamatória, antinoceptiva, antidepressiva e locomotora, os experimentos comprovaram a ação do *S. chilensis* no sistema nervoso central (SNC) devido a ação antinoceptiva, porém o estudo demonstrou que o *S. chilensis* não apresenta ação antidepressiva, tal resultado pode ser elucidado pela dose terapêutica testada não ser adequada para atingir o efeito desejado ou devido o animal em estudo não ser adequado, sendo necessário mais testes para a confirmação desse resultado. Porém esses pesquisadores levantam a questão da necessidade de elaboração de estudos relacionados à ação anti-inflamatória no *S. chilensis* no SNC para o tratamento de patologias, como o Alzheimer, deixando assim em aberto outro campo atuação do *S. chilensis* ainda não pesquisado.

4. CONCLUSÕES

O processo inflamatório é um mecanismo complexo, que envolve múltiplos mediadores químicos para sua realização. A utilização do *S. chilensis* como agente anti-inflamatório apresentou resultados significativos, pois atua como inibidor de vários mediadores.

A presença de compostos do grupo de flavonoides como a quercetina, quercitrina e rutina, garantem ao *S. chilensis* propriedade antioxidante, apresentam como principal local de ação no processo inflamatório a inibição de enzimas responsáveis pela biossíntese de mediadores químicos, como prostaglandina, leucotrienos, óxido nítrico, TNF- α e IL-1 β . Atuando também como inibidores da migração e adesão de leucócitos. Outra substância que age sobre o processo inflamatório é o solidagenona apresentando propriedade de inibição na produção de óxido nítrico e linfócitos ativos. Dentro desse contexto a presença do ácido cafeoilquínico garante ao *S. chilensis* ação de analgésica da pele, o que permite a diminuição da dor no processo inflamatório.

A partir dessas informações sobre a composição química do *S. chilensis* são necessários estudos mais complexos, para definir com maior precisão as substâncias presentes e ações farmacológicas que apresentam. Com estudos complexos sobre sua fitoquímica será possível analisar o potencial de utilização *S. chilensis* como matéria-prima para produção de medicamentos, até mesmo no lugar da *Arnica montana* que é importada de outros países.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S.; Imunologia celular e molecular. 6^o edição. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Medicamentos Fitoterápicos- definição. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/definicao.htm> acessado em: 15 de maio de 2016.

ARAÚJO, L. F.; SOEIRO, A. M.; FERNANDES, J. L.; SERRANO JÚNIOR, C. V.; Efeitos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 85, n^o 3, p. 222-229, 2005.

ASSINI, F. L.; FABRÍCIO, E. J.; LANG, K. L.; Efeitos farmacológicos do extrato aquoso de *Solidago chilensis* Meyen em camundongos. Revista Brasileira Plub Med, Botucatu, v. 15, n^o 1, p. 130-134, 2013.

AUWERX, J. The human leucemia cell line, THP-1: A multifaceted model for the study of monocyte-macrophage differentiation. Experientia, v. 47, p. 22-31, 1991.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F.; Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.20, n^o 6, p. 992-1000, 2010.

BAGATINI, M. D.; FACHINETTO, J. M.; SILVA, A. C. F.; TEDESCO, S. B.; Cytotoxic effects of infusions (tea) of *Solidago microglossa* DC. (Asteraceae) on the cell cycle of *Allium cepa*. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n^o 2B, p. 632-636, 2009.

BECHO, J. R. M.; MACHADO, H.; GUERRA, M. O.; Rutina: estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais, v. 1, n^o 1, p. 21-25, 2009.

BEHLING, E. B.; SENDÃO, M. C.; FRANCESCATO, H. D. C.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P.; Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. Alimentos & Nutrição Araraquara, v. 15, n^o 3, p. 285-292, 2004.

BOHLMANN, F.; FRITZ, U.; KING, R. M.; ROBINSON, H.; Sesquiterpene and diterpene derivatives from *Solidago* species. Phytochemistry, v. 19, p. 2655-2661, 1980.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf Acessado em: 04 de julho de 2017.

BRASIL, L. A.; GOMES, W. J.; SALOMÃO, R.; FONSECA, J. H. P.; BRANCO, J. N. R.; BUFFALO, E.; Uso de corticoide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica

induzida pela circulação extracorpórea. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 14, nº 3, p. 254-268, 1999.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L.; Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 48, nº 2, p.137-158, 1998.

CHATKIN, J. M.; DJUPESLAND, P.; QIAN, W.; HAIGHT, J.; ZAMEL, N.; Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 26, nº 1, p. 36-43, 2000.

CHENIEL FILHO, V.; YUNES, R. A.; Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. Química Nova, v. 21, nº 1, p. 99-105, 1998.

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S.; Flavonoides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. Revista Virtual de Química, v. 1, nº3, p. 241-256, 2009.

CRUZ, M. F. G.; SOUZA, V. F.; MORAES, D. C. M.; RODRIGUES, G. M. C.; PAULA, F. M. S. F.; Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* da *Solidago chilensis* e *Porophyllum ruderale* (Arnica Brasileira e Arnica Paulista). Revista Foco, v. 4, nº 4, p. 55-70, 2013.

DICKISON, W. C.; Integrative plant anatomy. San Diego: Academic Press, p. 533, 2000.

DORNAS, W.C.; OLIVEIRA, T. T.; RODRIGUES-DAS-DORES, R. G.; SANTOS, A. F.; NAGEM, T. J.; Flavonoides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 28, nº 3, p. 241-249, 2007.

FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C.; A fitoterapia no mundo atual. Química Nova, v.33, nº 9, p.1829, 2010.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B.; Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 46, nº 3, p. 265-271, 2000.

FREIRES, I. A.; ALVES, L. A.; JOVITO, V. C.; ALMEIDA, L. F. D.; CASTRO, R. D.; PADILHA, W. W. N.; Atividades antibacteriana e antiaderente *in vitro* de tinturas de *Schinus terebinthifolius* (Aroeira) e *Solidago microglossa* (Arnica) frente a bactérias formadoras do biofilme dentário. Odontologia Clínica-Científica, v. 9, nº 2, p. 139-143, 2010.

FUMAGALI, E.; GONÇALVES, R. A. C.; MACHADO, M. F. P. S.; VIDOTI, G. J.; OLIVEIRA, A. J. B.; Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, nº 4, p. 627-641, 2008.

GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. P. U.; Metabolismo secundário de plantas. Reduca (biologia). Serie fisiologia Vegetal, v. 2, nº3, p. 119-145, 2009.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P.; Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólicos secundários. Química Nova, v. 30, nº 2, p. 374-381, 2007.

GOLAN, D.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2º edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009.

GOULART, S.; MORITZ, M. I. G.; LANG, K. L.; LIZ, R.; SCHENKEL, E. P.; FRODE, T. S.; Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. Journal of Ethnopharmacology, v. 113, p. 346-353, 2007.

GUIMARÃES, D. T.; Dicionário de termos médicos, enfermagem e radiologia. 4º edição. Editora Rideel, São Paulo, 2010.

GUNTNER, C.; BARRA, C.; CESIO, M.V.; DELLACASSA, E.; FERRANDO, L.; FERREIRA, F.; GARCÍA, C.; GONZÁLEZ, G.; HEINZEN, H.; LLORET, A.; LORENZO, D.; MENÉNDEZ, P.; PAZ, D.; SOULE, S.; VÁZQUEZ, A.; MOYNA, P.; Antioxidant properties of *Solidago chilensis* L. flavonoids. Acta Horticulturae, v.501, p. 159-163, 1999.

GUSMÃO, F. A. S.; Anatomia dos órgãos vegetativos de *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & Smith (Zingiberaceae), *Pyrostegia venusta* (Ker. Gawl) Miers (Bignoniaceae) e *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). Dissertação (graduação)- Universidade Feral da Bahia, Vitória da Conquista, 2016.

HERNÁNDEZ, M. P.; ALONSO, S. M. M.; MORANDI, L. A.; ARAMBARRI, A. M.; Anatomical and chemical analysis in *Solidago chilensis* var. *chilensis* (Asteraceae). Latin American Journal of Pharmacy, v. 32, nº 8, p. 1236-1240, 2013.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; Lehning Princípios de Bioquímica. 4º edição, Editora Sarvier, São Paulo, 2006.

LIZ, R.; VIGIL, S. V. G.; GOULART, S.; MORITZ, M. I. G.; SCHENKEL, E. P.; FRODE, T.S.; The anti-inflammatory modulatory role of *Solidago chilensis* Meyen in the murine modelo of the air pouch. Pharmacy and pharmacology, v. 60, p. 515-521, 2008.

LOPES, R. M.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; Flavonoides. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento, p. 18-22, 2000.

LOPÉZ-POSADAS, R.; BALLESTER, I.; ABADÍA-MOLINA, A. C.; SUÁREZ, M. D.; ZARZUELO, A.; MARTÍNEZ-AUGUSTIN, O.; MEDINA, F. S.; Effect of flavonoids on rat splenocytes, a struture-activity relationship study. Biochemical pharmacology, v. 76, p. 495-506, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A.; Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2º edição, Instituto Plantarum, Nova Odessa, São Paulo, 2008.

- MARTINEZ-FLÓREZ, S.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; CULEBRAS, J.M.; TUÑÓN, M. J.; Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*, v. XVII, nº 6, p. 271-278, 2002.
- MELO, A. M.; BITTENCOURT, P.; NAKUTIS, F. S.; SILVA, A. P.; CURSINO, J.; SANTOS, G. A.; ACHINO, N. G.; VELLOSO, L. A.; TORSONI, A. S.; TORSONI, M.; *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract reduces JNK/IkB pathway activation and ameliorates insulin resistance in diet-induced obesity mice. *Experimental Biology and Medicine*, v. 236, p. 1147-1155, 2011.
- MILTERSTEINER, A.; MILTERSTEINER, D.; PEREIRA FILHO, N.; FROTA, A. R.; ELY, P. B.; ZETTLER, C. G.; MARRONI, A. A.; MARRONI, N. P.; Uso de quercetina a longo prazo em ratos cirróticos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 18, nº 3, p. 232-237, 2003.
- MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S.; Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. *Química Nova*, v. 24, nº 1, p. 105-111, 2001.
- MOREIRA, H. J. C.; BRAGANÇA, H. B. N.; Manual de identificação de plantas infestantes: hortifrúti. FMC Agricultura Products, São Paulo, 2011.
- NATHAN, C.; Points of control in inflammation. *Nature*, v. 420, nº 6917, p. 846-852, 2002.
- OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K.; Farmacognosia. 1º edição. Editora Atheneu, São Paulo, 2005.
- RODRIGUES, I. M. C.; SOUZA FILHO, A. P. S.; FERREIRA, F. A.; Estudo fitoquímico de *Senna alata* por duas metodologias. *Planta Daninha*, Viçosa-MG, v. 27, nº 3, p. 507-513, 2009.
- SABIR, S. M.; AHMAD, S.D.; KHAN, M.Q.; ATHAYDE, M.L.; SANTOS, D.B.; BOLIGON, A. A.; ROCHA, J. B. T.; Antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic extract of leaves of *Solidago microglossa* containing polyphenolic compounds. *Food Chemistry*, v. 131, p. 741-747, 2012.
- SAUTEBIN, L.; Prostaglandins and nitric oxide as molecular targets for anti-inflammatory therapy. *Fitoterapia*, v. 71, p. 48-57, 2000.
- SILVA, A. G.; SOUSA, C. P. G.; KOEHLER, J.; FONTANA, J.; CHRISTO, A. G.; GUEDES-BRUNI, R.; Evaluation of extract of Brazilian Arnica (*Solidago chilensis* Meyen, Asteraceae) in treating lumbago. *Phytotherapy Research*, v. 24, p. 283-287, 2010.
- SILVA, A. G.; MACHADO, E. R.; ALMEIDA, L. M.; NUNES, R. M. M.; GIESBRECHT, P. C. P.; COSTA, R. M.; COSTA, H. B.; ROMÃO, W.; KUSTER, R. M.; A clinical trial with Brazilian Arnica (*Solidago chilensis* Meyen) glycolic extract in the treatment of tendonitis of flexor and extensor tendons of wrist and hand. *Phytotherapy Research*, v. 29, p. 864-869, 2015.

- SILVA, P.; Farmacologia. 8ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2010.
- SILVA, R. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; LEÃO, M. A.; Efeito de flavonoides no metabolismo do ácido araquidônico. Medicina, Riberão Preto, v. 35, p. 127-133, 2002.
- SILVA, W. D.; MOTA, I.; Bier Imunologia Básica e Aplicada. 5ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2014.
- SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D.; Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, nº4, p. 618-626, 2008.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ª edição, Editora da UFRGS, Porto Alegre, 2007.
- SMOLAREK, F. S. F.; NUNES, P. M. P.; CANSIAN, F. C.; MERCALI, C. A.; CARVALHO, J. L.S.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, O. G.; Abordagem fitoquímica e das atividades biológicas da espécie vegetal *Solidago microglossa* D.C. Visão Acadêmica, Curitiba, v. 10, nº 1, p. 77-82, 2009.
- STONE, K. D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D.; IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. The Journal of Allergy Clinical Immunology, v. 125, nº 2, p. 73-80, 2010.
- TAMURA, E. K.; JIMENEZ, R. S.; WAISMAN, K.; GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P.; MALPEZZI-MARINHO, E. A. L.; MARINHO, E. A. V.; FARSKY, S. H. P.; Inhibitory effects of *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract on acute inflammation. Journal of Ethnopharmacology, v. 122, p. 478-485, 2009.
- The Plant List. versão 1.1, setembro de 2013. Disponível em <<http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-116108>> Acessado em: 20 de junho de 2017.
- VALVERDE, S. S.; OLIVEIRA, T. B.; SOUZA, S. P.; *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). Revista Fitos, v. 7, nº 3, p.131-136, 2012.
- VALVERDE-SOARES, S. S.; AZEVEDO-SILVA, R. C.; TOMASSINI, T. C. B.; Utilização de CLAE, como paradigma na obtenção e controle do diterpeno solidagenona a partir da inflorescências de *Solidago chilensis* Meyen (arnica brasileira). Revista Brasileira de Farmácia, v. 90, nº 3, p. 196-199, 2009.
- VECHIA, C. A. D.; MORAIS, B.; SCHONELL, A. P.; DIEL, K. A. P.; FAUST, C.; MENIN, C.; GOMES, D. B.; ROMAN JÚNIOR, W. A.; Isolamento químico e validação analítica por cromatografia líquida de alta eficiência de quercitrina em *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). Revista Brasileira Pub Med, Campinas, v. 18, nº 1, supl. I, p. 288-296, 2016.

VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M.; Plantas Mediciniais: cura segura? Revista Química Nova, v. 28, nº 3, p. 519-528, 2005.

VOLTARELLI, J. C.; Imunologia clínica na prática médica. Editora Atheneu, São Paulo, 2009.

WELLER, P. F.; Updates on cells and cytokines. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v 100, nº 3, p. 283-287, 1997.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T.; Vander Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais. 12º edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2013.

YUI, F.; LINARELLI, M. C. B.; ZELANTE, P. M.; Atividade anti-inflamatória da Arnica montana. Revista Ciência Médica, v. 7, nº 1, p. 21-26, 1998.

ZHONG, B.; JIANG, K.; GILVARY, D. L.; EPLING-BURNETTE, P. K.; RITCHEY, C.; LIU, J.; JACKSON, R. J.; HONG-GELLER, E.; WEI, S.; Human neutrophils utilize a Rac/Cdc42-dependent MARPK pathway to direct intracellular granule mobilization toward ingested microbial pathogens. Phagocytes, BLOOD, v. 101, nº 8, p. 3240-3248, 2003.