

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

RAFAELLA MARTINS FRANCO

REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E
ANALGÉSICA DAS ESPÉCIES VEGETAIS NATIVAS DO CERRADO BRASILEIRO:
ARATICUM (*Annona crassiflora*) E CAGAITA (*Eugenia dysenterica*)

UBERLÂNDIA

2021

RAFAELLA MARTINS FRANCO

REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA
DAS ESPÉCIES VEGETAIS NATIVAS DO CERRADO BRASILEIRO: ARATICUM
(*Annona crassiflora*) E CAGAITA (*Eugenia dysenterica*)

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, curso de graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II (TCC II; Código: GMV054).

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Profa. Dra. Celene Maria de Oliveira Simões Alves

UBERLÂNDIA

2021

RAFAELLA MARTINS FRANCO

REVISÃO SISTEMÁTICA DAS ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA
DAS ESPÉCIES VEGETAIS NATIVAS DO CERRADO BRASILEIRO: ARATICUM
(*Annona crassiflora*) E CAGAITA (*Eugenia dysenterica*)

Trabalho de Conclusão de Curso II aprovado
para obtenção do título de bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade Federal
de Uberlândia pela banca examinadora:

Uberlândia, 05 de novembro de 2021

Prof^a. Dr^a. Celene Maria de Oliveira Simões Alves, UFU/MG

Prof^a. Dr^a. Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini, UFU/MG

Prof^a. Dr^a. Elisângela Rosa da Silva, UFU/MG

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de amor que é viver e pelo amparo infinito da fé;

À minha mãe que foi tudo o que eu precisava e mais um pouco para me tornar a melhor versão de mim mesma. Obrigada por todo amor, preocupação e esforço que foram e continuam sendo dedicados a mim;

Ao amor da minha vida, meu esposo Rodrigo, por me completar e me apoiar, compartilhando a vida comigo com tanto amor, cumplicidade e cuidado;

À minha família, cada um responsável por tanto de mim. Obrigada por todo o suporte de sempre, por acreditarem no meu potencial e se orgulharem das minhas conquistas;

Ao meu pai que tornou possível a realização dessa grande conquista;

Agradeço as amigas que ganhei durante o curso, pelas boas risadas e por toda ajuda. Vocês foram indispensáveis para que eu pudesse superar todos os obstáculos com mais leveza: Julli, Kênnia, Laryssa, Bárbara e Daniela;

À minha orientadora Celene que tornou possível a conclusão deste trabalho e esteve disposta a me auxiliar com muita gentileza e boa vontade;

À Universidade Federal de Uberlândia por toda a estrutura necessária para que eu me tornasse Médica Veterinária.

Muito obrigada!

RESUMO

A inflamação e a dor são alterações fisiológicas importantes que atuam como mecanismos de defesa em animais, sendo expressas quando há potencial lesão aos tecidos. Em casos de persistência desses processos, o indivíduo poderá apresentar comprometimento funcional dos órgãos, bem como episódios de hiperalgesia e alodinia. Nestes casos, a intervenção farmacológica se faz necessária. Existem disponíveis muitos fármacos anti-inflamatórios e/ou analgésicos, contudo em sua maioria causam efeitos adversos importantes, por exemplo, sobre os sistemas cardiovascular, renal e gastrointestinal. Assim, faz-se mister a busca por novos compostos com potencial ação farmacológica anti-inflamatória e/ou analgésica, eficazes e seguros. Neste sentido, a flora brasileira com sua rica biodiversidade representa um nicho importante para tais substâncias. No bioma Cerrado, dentre várias espécies vegetais nativas, destacam-se a *Annona crassiflora* (araticum) e a *Eugenia dysenterica* (cagaita), as quais têm sido utilizadas na medicina complementar e tradicional brasileira no tratamento de diferentes comorbidades, tais como inflamação e dor. Os constituintes botânicos dessas espécies foram usados no desenvolvimento de diversos estudos da literatura que demonstram a importância das referidas espécies como fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico. Isto posto, o presente trabalho teve como objetivo geral investigar possíveis efeitos anti-inflamatório e/ou analgésico das plantas *A. crassiflora* e *E. dysenterica* a partir de revisão sistemática da literatura científica disponível. Estes resultados poderão contribuir para propostas de novas pesquisas, visando à identificação de moléculas com potencial uso como princípios ativos de novos medicamentos eficazes no tratamento de doenças inflamatórias tanto na medicina humana quanto veterinária.

Palavras - Chave: inflamação; nocicepção; *Annona crassiflora*; *Eugenia dysenterica*.

ABSTRACT

Inflammation and pain are important physiological changes that act as defense mechanisms in animals, being expressed when there is potential tissue damage. In cases of persistence of these processes, the individual may present functional impairment of the organs, as well as episodes of hyperalgesia and allodynia. In these cases, pharmacological intervention is necessary. There are many anti-inflammatory and/or analgesic drugs available, however most of them cause important adverse effects, for example, on the cardiovascular, renal and gastrointestinal systems. Thus, it is essential to search for new compounds with potential anti-inflammatory and/or analgesic pharmacological action, effective and safe. In this sense, the Brazilian flora with its rich biodiversity represents an important niche for such substances. In the Cerrado biome, among several native plant species, *Annona crassiflora* (araticum) and *Eugenia dysenterica* (cagaita) stand out, which have been used in complementary and traditional Brazilian medicine in the treatment of different comorbidities, such as inflammation and pain. The botanical constituents of these species were used in the development of several studies in the literature that demonstrate the importance of these species as a source of bioactive compounds with therapeutic potential. That said, this study aimed to investigate possible anti-inflammatory and/or analgesic effects of *A. crassiflora* and *E. dysenterica* plants, based on a systematic review of the available scientific literature. These results may contribute to new research proposals, aimed at identifying molecules with potential use as active principles of new drugs that are effective in the treatment of inflammatory diseases both in human and veterinary medicine.

Keywords: inflammation; nociception; *Annona crassiflora*; *Eugenia dysenterica*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
2.1 Inflamação	9
2.1.1 Elementos da resposta inflamatória	12
2.2 Dor e nocicepção	17
2.3 Drogas anti-inflamatórias e analgésicas	20
2.4 Etnofarmacologia e <i>Annona crassiflora</i>	21
2.5 Características botânicas da <i>Annona crassiflora</i>	22
2.6 Características botânicas da <i>Eugenia dysenterica</i>	25
2.7 Compostos bioativos da <i>Annona crassiflora</i>	26
2.7.1 Compostos fenólicos	27
2.7.1.1 Flavonóides.....	29
2.7.2 Terpenos	32
2.8 Compostos bioativos da <i>Eugenia dysenterica</i>	33
2.9 Atividades biológicas da <i>Annona crassiflora</i>	35
2.10 Atividades biológicas da <i>Eugenia dysenterica</i>	37
3 JUSTIFICATIVA	39
4 OBJETIVOS	39
4.1 Objetivo geral	39
4.2 Objetivos específicos	39
5 MATERIAL E MÉTODOS	40
6 RESULTADOS	40
7 DISCUSSÃO	55
7.1 <i>Annona crassiflora</i>	55
7.2 <i>Eugenia dysenterica</i>	61

8 CONCLUSÃO.....	65
REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

A inflamação é um mecanismo de defesa gerado pelo sistema imunológico e possui papel vital para os organismos vivos (FERRERO-MILIANI; NIELSEN; ANDERSEN; GIRARDIN, 2007; MEDZHITOV, 2010). Caracteriza-se por 5 principais alterações teciduais resultantes de respostas celulares e vasculares: tumor (edema), rubor, calor, dor e perda de função (TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Quando sem controle, a resposta inflamatória gera lesões teciduais severas que podem levar ao comprometimento funcional dos órgãos e, conseqüentemente, à morte (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Durante um processo de dano tecidual, fatores endógenos são liberados e se acumulam causando uma sensibilização periférica das fibras nervosas (MCMAHON, 2005). A dor é um sistema complexo que expressa uma injúria potencial dos tecidos de origem mecânica, térmica e/ou química (TAVARES DE CARVALHO; PARSONS, 2012). Sua percepção pelo organismo é denominada nocicepção. A nocicepção ocorre através de receptores periféricos denominados nociceptores que atuam exclusivamente na detecção e resposta desses estímulos ambientais (OTERO; SANABRIA; DIAZ; CAMIGNOTTO, 2005).

Existem diversas intervenções farmacológicas para o tratamento da dor e da inflamação que incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e esteroidais (AIEs), além de analgésicos opioides (ELSESSER; CEGLA, 2017). Entretanto, atualmente, outras abordagens complementares aos tratamentos convencionais, como a fitoterapia, vêm ganhando espaço na área clínica (SILVA; SILVA; OLIVEIRA; PESSOA, 2014). Os fitoterápicos definem-se como medicamentos obtidos por meio do uso exclusivo de matérias – primas ativas vegetais, cuja eficácia e riscos de uso, bem como reprodutibilidade e constância de qualidade são conhecidas (BRASIL, 2006).

Na medicina popular, várias espécies vegetais são utilizadas na preparação de misturas medicamentosas para o tratamento de doenças. Dentre as plantas comumente utilizadas, destaca-se a *Annona crassiflora* (araticum), uma espécie vegetal nativa do bioma Cerrado, cujo uso é empregado na medicina complementar e tradicional brasileira com o objetivo de auxiliar no tratamento de diferentes distúrbios, tais como câncer, feridas (COCHRANE; NAIR; MELNICK; RESEK *et al.*, 2008; VILAR; FERRI; CHEN-CHEN, 2011), processos inflamatórios (FORMAGIO; VIEIRA; DOS SANTOS; CARDOSO *et al.*, 2013), dores (LAGE; MEDEIROS; FURTADO; TAKAHASHI *et al.*, 2014), além de ser usada como agente revigorante (VILAR; FERRI; CHEN-CHEN, 2011).

Estudos desenvolvidos utilizando-se constituintes botânicos da *A. crassiflora* têm demonstrado a importância da planta como fonte de compostos bioativos com potencial anti-inflamatório (FRIESENECKER; TSAI; ALLEGRA; INTAGLIETTA, 1994; ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.*, 2016) e analgésico (DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.*, 2017; DA COSTA OLIVEIRA; DE MATOS; DE CARVALHO VELOSO; LAGE *et al.*, 2019).

Outras diversas espécies vegetais são utilizadas na preparação de misturas medicamentosas para o tratamento de doenças. Dentre as plantas comumente utilizadas, além da *A. crassiflora*, destaca-se a espécie vegetal *Eugenia dysenterica*, popularmente conhecida como cagaita.

O gênero *Eugenia* da família Myrtaceae inclui espécies frutíferas, dentre elas, a cereja-brasileira (*Eugenia brasiliensis*), a uvaia (*Eugenia pyriformis*), a pitanga (*Eugenia uniflora*), o araçá-boi (*Eugenia stipitata*), e a cagaita (*Eugenia dysenterica*) (DE ARAÚJO *et al.*, 2019; DE SOUZA *et al.*, 2018). Na medicina popular, os frutos, folhas e cascas de espécies do gênero *Eugenia* são utilizados na preparação de chás, decocção e infusão, utilizados no tratamento de doenças infecciosas, cardíacas e distúrbios gastrointestinais, bem como agentes hipotensores, hipoglicemiantes, antipiréticos e redutores dos níveis de triglicerídeos e colesterol. De modo geral, as atividades biológicas descritas em estudos que utilizaram derivados vegetais de espécies do gênero *Eugenia* são atribuídas à presença de metabólitos secundários, incluindo flavonoides, taninos e terpenos (SOBEH *et al.*, 2019; SOBRAL - SOUZA *et al.*, 2019; VITEK *et al.*, 2017).

Diante do exposto, considerando que derivados vegetais das espécies supracitadas demonstraram, por meio de análises fitoquímicas, conterem substâncias com atividades anti-inflamatórias e analgésicas, o presente projeto de pesquisa objetivou averiguar dados na literatura acerca das atividades biológicas da *Annona crassiflora* e da *Eugenia dysenterica* por meio de uma revisão sistematizada da literatura.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Inflamação

A inflamação é uma resposta inicial inespecífica em tecido vascularizado (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004) gerada pelo sistema imunológico ao tentar

eliminar estímulos nocivos, tais como patógenos, antígenos, células danificadas, compostos tóxicos, irradiação (MEDZHITOV, 2010), trauma tecidual, dentre outros, além de potencializar o reparo tecidual (cicatrização). Desta maneira, a resposta inflamatória é um mecanismo de defesa vital para os organismos vivos (FERRERO-MILIANI; NIELSEN; ANDERSEN; GIRARDIN, 2007). Nos tecidos, o processo inflamatório é caracterizado por cinco sinais cardeais: tumor (edema), rubor, calor, dor e perda de função (TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Estes sinais são decorrentes de respostas celulares e vasculares produzidas no local infeccionado e/ou lesionado (TAKEUCHI; AKIRA, 2010; WILLCOX, 2017).

A inflamação pode ser categorizada como aguda ou crônica, de acordo com o seu tempo de duração e características patológicas (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). Durante respostas inflamatórias agudas, eventos celulares locais contribuem para a resolução da resposta inflamatória (CHEN; DENG; CUI; FANG *et al.*, 2018), no entanto, quando não controlada, a inflamação aguda pode se tornar crônica e acarretar em grave lesão tecidual com consequente disfunção fisiológica dos órgãos e morte (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). A inflamação aguda possui curta duração (horas a dias) e caracteriza-se por vasodilatação (cl clinicamente reconhecida por rubor e calor) com consequente aumento do fluxo sanguíneo, exsudação de plasma e migração de componentes celulares para o local lesionado; em alguns casos, ocorre também a ativação da cascata da coagulação (ABDULKHALEQ; ASSI; ABDULLAH; ZAMRI-SAAD *et al.*, 2018; SPLETTSTOESSER; SCHUFF-WERNER, 2002).



Figura 1: Representação esquemática da inflamação aguda e crônica. Fonte: o autor.

A vasodilatação induzida por inflamação é mediada por autacoides, dentre eles o óxido nítrico (NO) e prostaglandinas vasodilatadoras (PGI₂, PGD₂, PGE₂ e PGF_{2a}). Esta alteração vascular facilita a quimiotaxia de mediadores solúveis e células inflamatórias para o local da lesão (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). A vasodilatação, durante uma resposta inflamatória, também resulta no aumento da pressão hidrostática de capilares no sítio lesionado, sendo estas umas das causas que levará ao edema (ABDULKHALEQ; ASSI; ABDULLAH; ZAMRI-SAAD *et al.*, 2018; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). Em casos de inflamação sistêmica grave, como a sepse, a vasodilatação generalizada pode causar hipotensão e choque sistêmico, devido ao extravasamento do líquido para o espaço intersticial (REES; MONKHOUSE; CAMBRIDGE; MONCADA, 1998).

Mediadores inflamatórios, tais como, histamina, bradicinina, leucotrienos, componentes do complemento, substância P e fator de ativação de plaquetas (PAF) também aumentam a permeabilidade vascular à água e proteínas (DEMLING; KRAMER; HARMS, 1984), resultando em outro sinal clínico clássico da inflamação aguda, o edema (DENZLINGER; RAPP; HAGMANN; KEPLER, 1985). O edema caracteriza-se pelo fluxo vascular do plasma do compartimento intravascular para o espaço intersticial inflamado (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004) (principalmente em vênulas pós-capilares na circulação sistêmica e nos capilares pulmonares) (DOWNEY; WORTHEN; HENSON; HYDE, 1993). A inflamação sistêmica grave pode, portanto, causar aumentos inadequados na permeabilidade vascular que podem resultar em formação de edema nos pulmões e extremidades (JOHNSON, 2018; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

O aumento da permeabilidade vascular e a vasodilatação são acompanhados de mudanças significativas na marginação, adesão e migração de leucócitos do espaço intravascular para o interstício (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004), mediadas por fatores solúveis, como quimiocinas, subprodutos bacterianos e componentes do complemento (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003; BRAY; FORD-HUTCHINSON; SMITH, 1981), sendo os polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, as primeiras e mais abundantes células de defesa a alcançarem os locais de infecção/inflamação (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). A migração de leucócitos é também regulada por receptores de quimiocinas célula-específicos e por quimiocinas que se liga a eles, determinando assim, o perfil do infiltrado inflamatório (LUSTER, 1998). A ativação de células residentes nos tecidos (como fibroblastos, células endoteliais, macrófagos teciduais e mastócitos) e de células inflamatórias

recém-recrutadas (como monócitos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos), mediada por fatores solúveis, gera citocinas que induzem respostas inflamatórias (AGGARWAL; KOHR, 1985) e, por sua vez, resultam em respostas sistêmicas como febre, hipotensão, caquexia, e outros (FEGHALI; WRIGHT, 1997).

Normalmente, o processo inflamatório agudo é suficiente para reparar os danos e iniciar a cicatrização (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018), cessando entre uma a duas semanas, quando os leucócitos infiltrados retornam aos seus números e fenótipos de pré-inflamação (NAGARAJA; WALLQVIST; REIFMAN; MITROPHANOV, 2014). No entanto, na persistência de um estímulo nocivo que cause danos aos tecidos, a inflamação torna-se crônica (ZHOU; HONG; HUANG, 2016). A fase subaguda ou crônica da inflamação possui longa duração (semanas, meses ou anos) e constitui-se por processos de inflamação ativa, destruição de tecidos, tentativas de reparo tecidual (LIEW, 2003), bem como o desenvolvimento de respostas imunes específicas celulares e humorais (FEGHALI; WRIGHT, 1997). Histologicamente, a inflamação crônica caracteriza-se por infiltrado inflamatório mononuclear e fibrose (NELSON; DAVIES; WICKS; POWELL *et al.*, 2003). Essa fase contribui para diversas doenças e condições de envelhecimento (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018; SOOMRO; MESAİK; SHAHEEN; KHAN *et al.*, 2020; ZHAO; LIANG; CLARKE; JACKSON *et al.*, 2016).

2.1.1 Elementos da resposta inflamatória

Vários tipos celulares participam de uma resposta inflamatória, principalmente os leucócitos que compreendem as células de defesa nos animais. Na inflamação aguda, com o esgotamento de neutrófilos maduros, a medula óssea passa a produzir e liberar quantidades maiores de neutrófilos imaturos (neutrofilia com desvio à esquerda) para atender a demanda dos locais inflamados e, dessa maneira, as formas imaturas dessas células são menos comumente observadas em processos crônicos estabelecidos (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018).

Os basófilos raramente afetam de forma considerável a contagem total de leucócitos na inflamação aguda e foi sugerido que o número circulante dessas células pode diminuir em casos de cronicidade (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018), uma vez que estão sendo recrutadas para o local lesionado (GRATTAN; DAWN; GIBBS; FRANCIS, 2003).

Os eosinófilos são recrutados para o local da inflamação por fatores como interleucina (IL) -5, IL-2, IL-16, histamina, peptídeos de neutrófilos e algumas proteínas do complemento (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). De forma geral, estão presentes em condições alérgicas e de infecções causadas por parasitas helmínticos, resultando em eosinofilia (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). No entanto, caso a inflamação esteja ocorrendo em tecidos periféricos, o aumento dessas células em sangue periférico nem sempre será identificado (LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003). Em casos de hipersensibilidade respiratória, por exemplo, os eosinófilos induzem a uma rápida vasoconstrição, seguida do aumento da permeabilidade vascular e edema pulmonar (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018).

As plaquetas têm como principal função facilitar a formação de coágulos e controlar hemorragias (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018), sendo rapidamente recrutadas ou ativadas em locais onde haja danos vasculares, lesões e infecções, trabalhando em conjunto com proteínas do sistema de coagulação, como fibrinogênio e vitronectina (WEYRICH; ZIMMERMAN, 2004). Além disso, as plaquetas possuem propriedades inflamatórias que incluem a liberação de espécies reativas de oxigênio e produção de mediadores vasodilatadores como heparina e serotonina, bem como propriedades antimicrobianas, promovendo, assim, uma importante conexão entre a cascata de coagulação, o processo inflamatório e o sistema imunológico (WEYRICH; ZIMMERMAN, 2004). Apesar disso, sua avaliação isolada não serve como parâmetro para identificar ou caracterizar inflamações (WEYRICH; ZIMMERMAN, 2004).

O aumento no número de plaquetas em sangue periférico (trombocitose) pode ser sugestivo de uma resposta primária a inflamação aguda ou infecções, bem como pode ser resultado secundário de condições inflamatórias crônicas. Por outro lado, o processo inflamatório pode desencadear coagulação intravascular disseminada (CID), resultando em diminuição de plaquetas (trombocitopenia) por consumo, devido à formação de trombos (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018).

Os linfócitos frequentemente caracterizam infiltrados inflamatórios crônicos. Linfócitos T produzem citocinas, mediadores químicos da resposta imune, responsáveis por recrutar células inflamatórias e os linfócitos B produzem anticorpos e citocinas (SONNENBERG; ARTIS, 2015). As respostas linfocitárias, tanto sistêmicas quanto locais, geralmente não alteram a quantidade circulante dessas células; contudo, quando alteram, não necessariamente indicam inflamação (EVERDS; SNYDER; BAILEY; BOLON *et al.*, 2013). Em infecções

crônicas, pode haver aumento de linfócitos (linfocitose) morfológicamente reativos em sangue periférico, apesar de não ser um achado comum em leucogramas, pois, na maioria das espécies, essas células geralmente ficam mais concentradas em linfonodos ou locais de inflamação, exceto em ratos que comumente apresentam linfocitose em casos de resposta inflamatória (EVERDS; SNYDER; BAILEY; BOLON *et al.*, 2013).

Os monócitos, por sua vez, são células circulantes produzidas pela medula óssea. Quando os monócitos migram aos tecidos, diferenciam-se em macrófagos. O aumento de monócitos circulantes (monocitose) pode indicar inflamação aguda ou crônica (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). Os macrófagos atuam como células apresentadoras de antígenos, além de liberarem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, estimulando o recrutamento de linfócitos (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018; ZHAO; LIANG; CLARKE; JACKSON *et al.*, 2016). Aqueles macrófagos que já residem em tecidos, como nos pulmões e fígado podem aumentar em número, porém raramente são encontrados no sangue periférico (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). Após a infiltração linfocítica, os macrófagos se acumulam no local lesionado (LI; CHEN; KIRSNER, 2007), podendo também ser uma resposta primária a doenças crônicas (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). Essas células são fagocíticas e possuem enzimas lisossômicas que digerem células não funcionais ou debris celulares, antígenos, neutrófilos com bactérias, matriz danificada e bactérias remanescentes (DIEGELMANN, 2004). Dessa maneira, um aumento do número de macrófagos teciduais pode indicar inflamação ou necrose tecidual (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018).

Embora não sejam mediadores ou participantes primários da inflamação, os glóbulos vermelhos (hemácias) podem refleti-la, uma vez que são sensíveis a processos imunomediados e a outros que aceleram sua destruição (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). Estes eventos podem desencadear uma resposta inflamatória que, por sua vez, pode acarretar em hemorragias com perdas significativas dos glóbulos vermelhos (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). Na inflamação crônica, é comum encontrar uma diminuição não regenerativa de leve a moderada das hemácias, uma condição denominada Anemia de Doença Crônica (ADC) ou Anemia de Doença Inflamatória que limita a disponibilidade de ferro, reduzindo o potencial de oxidação e formação de radicais livres, além de controlar o crescimento bacteriano dependente de ferro, sendo ambos, processos benéficos na inflamação (MEANS; KRANTZ, 1992).

Além das alterações celulares, achados como aumento de imunoglobulinas, alterações em proteínas de fase aguda (APPs) e aumento do fibrinogênio evidenciam ainda mais o diagnóstico de inflamação (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018). A dinamicidade do processo inflamatório, bem como a forma como ele pode interferir nos dados hematológicos, devem ser levados em consideração. Aspectos como gravidade do distúrbio, mecanismos, capacidade do sistema imunológico em responder aos estímulos e a espécie em questão, também podem contribuir para a presença ou não de respostas inflamatórias clássicas (GERMOLEC; SHIPKOWSKI; FRAWLEY; EVANS, 2018).

Como já exposto acima, outros elementos que possuem grande contribuição na resposta inflamatória são os mediadores inflamatórios. Os mediadores inflamatórios compreendem: as aminas vasoativas (como histamina e serotonina), os peptídeos (como a bradicinina) e os eicosanoides (como tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas (PG)) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2017). A histamina é liberada pelos basófilos e mastócitos em pequenas quantidades, a fim de manter a resposta de fase aguda durante eventos de inflamação. A serotonina é produzida a partir da descarboxilação do triptofano e armazenada em grânulos basofílicos, no caso de murinos, e em plaquetas, no caso de seres humanos; suas funções biológicas são mediadas por 4 receptores: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 e 5-HT4 (ABDULKHALEQ; ASSI; ABDULLAH; ZAMRI-SAAD *et al.*, 2018). A bradicina é um nanopeptídeo que possui 2 receptores diferentes, B1 e B2. Tanto a histamina, quanto a serotonina e a bradicinina são capazes de aumentar a síntese de prostaglandinas e produzir dor de forma local (HSIEH, 2014).

O ácido araquidônico (AA) é o principal fosfolípido de membrana das células e precursor na síntese de eicosanoides (MAK; SAUNDERS; JETT, 2013). Eicosanoides são mediadores biologicamente ativos produzidos a partir da ação das enzimas 5-lipooxigenase (leucotrienos e 5 ácido hidroxieicosatetraenóico), ciclooxigenases (prostaglandinas e tromboxanos) e 12-lipooxigenase (12 ácido hidroxieicosatetraenóico), contribuindo para o processo inflamatório (PEET, 2012; PIOMELLI, 2013). A 5-lipooxigenase está presente em células mononucleares e leucócitos polimorfonucleares e ausente em eritrócitos, plaquetas, células endoteliais e células T (NIGAM; PACE-ASCIK, 2012).

A ciclooxigenase possui 2 isoformas: ciclooxigenase 1 e 2 (COX 1 e COX 2) [38]. As enzimas COX-1 e COX-2 atuam na via de biossíntese de prostanoides (prostaglandinas e tromboxanos) a partir do AA (BAILEY, 2013). A COX 1 é expressa de forma constitutiva na maioria das células e plaquetas de mamíferos.

Dentre as funções dos prostanoídes, o tromboxano-2 é um importante indutor da agregação plaquetária, enquanto PGH₂ possui propriedades antiagregantes (HONN; MARNETT; NIGAM; JONES *et al.*, 2013). No trato digestório, a PGH₂ e a PGE₂ atuam inibindo a secreção de ácido gástrico, bem como promovendo vasodilatação de veias e artérias da mucosa gástrica e induzindo a produção de muco para formação de barreira protetora (HONN; MARNETT; NIGAM; JONES *et al.*, 2013). Nos rins, as prostaglandinas H₂, E₂ e D₂ promovem efeito vasodilatador, contribuindo para a melhora da perfusão, regulando o fluxo sanguíneo renal e diminuindo a resistência vascular periférica (ANDREUCCI, 2012).

As PGE₂ aumentam a permeabilidade vascular e potencializam o efeito de outros mediadores inflamatórios como histamina e serotonina, contribuindo para o rubor, ao passo que aumenta o fluxo sanguíneo e a exsudação de plasma na área de inflamação aguda, levando ao edema (JOHNSON, 2018). Essas prostaglandinas também promovem hiperalgesia, aumentando a sensibilidade das fibras C aferentes que conduzem os sinais de dor. A PGE₂ também atua em neurônios do centro de termorregulação hipotalâmico promovendo aumento da temperatura corporal (NEWTON; ROBERTS, 2016).

Vale ressaltar que no contexto dos mediadores inflamatórios, citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6 e IL-12, são produzidas por diferentes tipos de células e atuam na regulação do sistema imunológico (GUO; LAGER; HENNINGSON; MILLER *et al.*, 2013).

Diante do exposto, nota-se que apesar de uma resposta inflamatória ser uma estratégia de defesa do organismo vivo contra estímulos agressores, quando tal resposta não é bem controlada e evolui para a cronicidade também levará a danos ao organismo. Assim, estudos para uma compreensão cada vez mais detalhada dessa resposta complexa e com múltiplos componentes são de grande relevância. Neste sentido, também são importantes pesquisas que investiguem o potencial anti-inflamatório de substâncias naturais, sintéticas ou semissintéticas que possam futuramente constituir ferramentas farmacológicas para uso terapêutico em tratamentos de desordens inflamatórias. Cabe ressaltar que muitas substâncias anti-inflamatórias são capazes de diminuir a produção ou bloquear a ação de mediadores algésicos, tais como prostaglandinas, histamina, serotonina e bradicinina; portanto, não é incomum possuírem ambas as atividades farmacológicas, anti-inflamatória e analgesia. Desse modo, pesquisas que investigam novos compostos com potencial uso como anti-inflamatórios também podem revelar importantes compostos com propriedades analgésicas.

2.2 Dor e nociceção

A dor é um dos sintomas clínicos mais frequente em vasto número de doenças (VAN HECKE; TORRANCE; SMITH, 2013). Durante processos de dano tecidual, há uma grande liberação de fatores endógenos que se acumulam e alteram o comportamento das fibras nervosas, levando a uma sensibilização periférica (MCMAHON, 2005).

Dessa forma, uma ampla variedade de moléculas como neurotransmissores, peptídeos (substância P, CGRP, bradicinina), eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos), endocanabinoides, neurotrofinas, citocinas e quimiocinas, proteases e prótons extracelulares são liberados por nociceptores ou células não-naturais que residem dentro ou se infiltram na área lesionada (incluindo mastócitos, basófilos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, queratinócitos e fibroblastos), formando coletivamente o que denomina-se de “sopa” inflamatória (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009).

Nociceptores são receptores periféricos (terminações livres de neurônios de primeira ordem) que por meio da expressão de moléculas em sua superfície, atuam de forma exclusiva na detecção e resposta a estímulos potencialmente nocivos, como estímulos mecânicos, térmicos e químicos, presentes no ambiente, a fim de manter a homeostasia tecidual (OTERO; SANABRIA; DIAZ; CAMIGNOTTO, 2005). Seus corpos celulares se localizam no sistema nervoso periférico (SNP), na raiz dorsal e nos gânglios trigêmeos, enquanto os axônios, no corno dorsal da medula espinhal, transmitem sinais para o cérebro, onde ocorre a percepção da dor. Os nociceptores de mamíferos podem ser classificados de acordo com a velocidade de condução (rápida ou lenta), diâmetro, quantidade de mielinização e os tipos de estímulos aos quais respondem. Quando um nociceptor é ativado apenas por estímulo mecânico, este é denominado mecanonociceptor e demonstra maior especialização; no entanto, os nociceptores ativados por classes diferentes de estímulos prejudiciais (mecânico, térmico ou químico) são classificados como polimodais (LAWSON; FANG; DJOUHRI, 2019; PRATO; TABERNER; HOCKLEY; CALLEJO *et al.*, 2017; TRACEY JR, 2017).

Os nociceptores expressam em sua superfície celular um ou mais receptores capazes de se ligar e responder a agentes pró-inflamatórios ou pró-analgésicos (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009). A interação que ocorre entre os receptores e as diferentes moléculas eleva a excitabilidade da fibra nervosa e, conseqüentemente, a sua sensibilidade à temperatura e/ou toque. A ativação desses receptores mediada por mediadores inflamatórios

resulta em ativação de vias neurais da dor, causando a denominada dor inflamatória (MEYER, 2006).

A dor é um sistema complexo que expressa uma injúria potencial dos tecidos. Sua percepção pelo organismo é denominada nocicepção (TAVARES DE CARVALHO; PARSONS, 2012). De acordo com a IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor), atualmente, define-se como dor, uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, enquanto que a definição de nocicepção está atrelada somente ao reconhecimento de sinais dolorosos reais ou potenciais pelo sistema nervoso, que geram informações relacionadas à lesão através da ativação de nociceptores (TROUVIN; PERROT, 2019). Com isso, o termo dor seria mais apropriado a seres humanos do que a animais, devido ao componente emocional presente neste conceito e não expresso pelos animais.

A classificação dolorosa é ampla e nem sempre precisa. Basicamente, existem 3 tipos de dor: 1) dor aguda, facilmente diagnosticada, com duração previsível e autolimitada, 2) dor crônica oncológica e 3) dor crônica não oncológica que está associada a processos que induzem alterações persistentes no sistema nervoso periférico (SNP) e central (SNC), tais como inflamação persistente, perda tecidual e/ou lesão neuropática e ,portanto, possui caráter não autolimitante e seu tempo de duração é imprevisível (KUMAR; ELAVARASI, 2016; TAVARES DE CARVALHO; PARSONS, 2012).

Essa classificação também pode ser feita baseando-se em mecanismos fisiopatológicos, sendo possível haver outros 3 tipos de dor: 1) dor nociceptiva, ativada pelos nociceptores de tecidos cutâneos (dor somática) ou profundos (dor visceral), uma vez que as vias nociceptivas encontram-se preservadas; 2) dor neurogênica ou neuropática, causada por lesões no trato neoespinotalâmico (dor central) ou no SNP (dor periférica) (BOSS, 1998) e caracteriza-se pela presença de hiperalgesia, dor espontânea, parestesia (sensação anormal na pele) e alodinia (dor causada por um estímulo que normalmente não causaria dor) mecânica e por frio (SCHAIBLE; RICHTER, 2004); 3) dor mista, frequentemente relacionada a pacientes oncológicos, uma vez que apresentam tanto dor nociceptiva do tipo visceral, devido ao crescimento do tumor e metástases, quanto dor neuropática, resultante da compressão do tumor em estruturas neurais (TAVARES DE CARVALHO; PARSONS, 2012).

Quando a lesão que está causando dor persiste, os neurônios da medula espinhal passam por um processo de hiperexcitabilidade prolongada, alterando significativamente seu circuito (DUBNER, 1994). Essa alteração leva a uma mudança na transmissão dos sinais dolorosos,

resultando na expressão de quadros de dor exagerada (hiperalgesia) e dor a estímulos não dolorosos (alodinia) pelos pacientes (BASBAUM, 1999).

A transformação de estímulos ambientais, físicos, químicos ou térmicos em potenciais de ação em nociceptores é o que origina uma sensação dolorosa. Os potenciais de ação que ocorrem nas fibras nervosas periféricas são conduzidos para o SNC (TEIXEIRA, 2009), através das raízes dorsais da medula espinhal, onde as fibras dolorosas fazem sinapse com neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Em seguida, através da via neoespinalâmica ou paleoespinalâmica, a informação chega ao encéfalo (GUYTON, 2006). As fibras responsáveis pela sensação dolorosa são as do tipo A-delta e as do tipo C, amplamente localizadas na pele, músculos, cápsulas articulares, ossos e alguns órgãos internos importantes.

As fibras do tipo A-delta são mais espessas, mielinizadas e apresentam maior velocidade de condução, sendo responsáveis pela transmissão da dor rápida; elas respondem principalmente a estímulos mecânicos intensos ou térmicos agudos (LEMOS; AMBIEL, 2010) e secretam como substância neurotransmissora, o glutamato (DUBIN; PATAPOUTIAN, 2010). Já as fibras do tipo C são sensíveis a estímulos térmicos, mecânicos ou químicos e transmitem a dor lenta, pois são finas, amielínicas e possuem baixa velocidade de condução (< 1 m/s) (LEMOS; AMBIEL, 2010); além do glutamato, essas terminações também liberam substância P, responsável por gerar uma sensação dolorosa mais duradoura (DUBIN; PATAPOUTIAN, 2010).

A percepção e condução dos impulsos dolorosos podem sofrer modificações, caracterizando um fenômeno denominado neuroplasticidade. A neuroplasticidade ocorre devido à redução do limiar de ativação dos nociceptores na periferia, enquanto que na parte central, ocorre pelo aumento da responsividade da medula espinhal aos estímulos sensoriais (SCHAIBLE, 2007). Um aumento na magnitude da percepção dolorosa pode acarretar no surgimento de síndromes dolorosas crônicas (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os dois sistemas de modulação nociceptiva mais importantes são mediados por receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e opioides, distribuídos por toda a extensão do sistema nervoso central (RIEDEL; NEECK, 2001). Em casos de lesões periféricas, há uma liberação de neurotransmissores, tais como a substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato que levam a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Os potenciais de ação se somam devido aos estímulos frequentes e conseqüentemente ocorre uma despolarização pós-sináptica cumulativa.

Depois da ativação de receptores NMDA pelo glutamato, há remoção do íon magnésio do interior do receptor e o influxo de cálcio para a célula, resultando em amplificação e prolongamento da resposta ao impulso doloroso (ROCHA; KRAYCHETE; LEMONICA; CARVALHO *et al.*, 2007). A persistência da sensibilização central, mesmo cessado o estímulo doloroso, pode causar hiperalgesia e alodinia duradouras. O aumento de mecanismos excitatórios endógenos de controle da dor ou a perda dos sistemas inibitórios podem levar à dor crônica (SOUZA, 2009). Ainda há poucas informações a respeito dos neurotransmissores e receptores relacionados aos neurônios nociceptivos ou vias moduladoras a nível talâmico e cortical. Supõe-se que os principais neurotransmissores excitatórios envolvidos na transmissão e processamento de sinais no sistema talamocortical sejam o glutamato e o aspartato (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000).

2.3 Drogas anti-inflamatórias e analgésicas

Atualmente, a dor pode ser tratada principalmente com o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) e esteroidais (AIEs) e de analgésicos opioides (ELSESSER; CEGLA, 2017). Contudo, esses fármacos estão associados a efeitos adversos importantes. Os opioides podem causar sedação, excitação, disforia, bradicardia, hipotensão, liberação de histamina e depressão respiratória; AINEs podem causar danos significativos aos sistemas gastrointestinal, cardiovascular e renal; e os AIEs, além desses, podem também causar distúrbios nos sistemas muscular, endócrino, além de alterações metabólicas importantes (ALEIXO; TUDURY; COELHO; ANDRADE *et al.*, 2017).

Uma segunda abordagem envolve o bloqueio das ações dos agentes inflamatórios nos nociceptores, como neurotrofinas e citocinas (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009). O fator de crescimento nervoso (*do inglês Nervous Growth Factor - NGF*) é uma neurotrofina importante para o desenvolvimento e sobrevivência de neurônios sensoriais na fase embrionária, mas que na fase adulta, é produzido apenas em casos de lesão tecidual (RITTNER; MACHELSKA; STEIN, 2008) e atua diretamente em nociceptores peptidérgicos de fibras do tipo C (CHAO, 2003; SNIDER; MCMAHON, 1998) de forma a desencadear hipersensibilidade ao calor e a estímulos mecânicos (CHUANG; PRESCOTT; KONG; SHIELDS *et al.*, 2001). Além das neurotrofinas, citocinas, tais como IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (RITTNER; MACHELSKA; STEIN, 2008) contribuem para a hipersensibilidade à dor ao potencializar a resposta inflamatória e aumentar a produção de

agentes pró-algésicos (prostaglandinas, NGF, bradicinina e prótons extracelulares) (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009). Sendo assim, uma abordagem como tratamento para a dor é o bloqueio de neurotrofinas e citocinas como NGF e TNF- α realizado utilizando-se anticorpos neutralizantes. No caso do TNF- α , sua eficácia se mostrou significativa em condições autoimunes (ATZENI; TURIEL; CAPSONI; DORIA *et al.*, 2005), no entanto, os anticorpos anti-NGF, ainda são alvos de ensaios clínicos para uso em tratamento de síndromes inflamatórias da dor (HEFTI; ROSENTHAL; WALICKE; WYATT *et al.*, 2006).

Diante do exposto, faz-se mister a busca por novas ferramentas terapêuticas para o tratamento da dor, com ampla eficácia farmacológica e menos efeitos adversos. Nesta perspectiva, considerando-se a biodiversidade vegetal do Cerrado brasileiro, espécies deste bioma podem ser importantes fontes de moléculas bioativas com potenciais ações farmacológicas, anti-inflamatórias e analgésicas (PETROVSKA, 2012).

2.4 Etnofarmacologia e *Annona crassiflora*

A investigação científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos e utilizados e/ou observados tradicionalmente pelo homem é denominada de etnofarmacologia (BRUHN; HELMSTEDT, 1981). Neste sentido, a combinação das informações adquiridas em comunidades que utilizam plantas medicinais e estudos científicos, fundamenta a pesquisa de possíveis propriedades farmacológicas de compostos bioativos encontrados em derivados vegetais (ELISABETSKY, 2003).

Annona crassiflora Mart. é uma das 166 espécies vegetais do gênero *Annona*, pertencente à família Annonaceae, a qual também engloba outros 28 gêneros. A planta é conhecida popularmente como “marolo” ou “araticum” e é nativa do bioma Cerrado (Savana brasileira). O emprego de constituintes botânicos (folhas, frutos, cascas e sementes) da *A. crassiflora* como etno-medicamentos, há muito tempo vem sendo realizado de forma empírica pela medicina tradicional brasileira para tratar diversos distúrbios, tais como: câncer (COCHRANE; NAIR; MELNICK; RESEK *et al.*, 2008; VILAR; FERRI; CHEN-CHEN, 2011), processos inflamatórios (FORMAGIO; VIEIRA; DOS SANTOS; CARDOSO *et al.*, 2013), febre (MESQUITA; DESRIVOT; FOURNET; PAULA *et al.*, 2005), dor (LAGE; MEDEIROS; FURTADO; TAKAHASHI *et al.*, 2014), diarreias, malária, sífilis, picadas de cobra (ação antiofídica), reumatismo (CRUZ; DA SILVA, 1979; DE MESQUITA;

GRELLIER; MAMBU; DE PAULA *et al.*, 2007; LORENZI; MATOS, 2002) e feridas (VILAR; FERRI; CHEN-CHEN, 2011).

Ademais, essa espécie também é utilizada popularmente na quimioprevenção (PIMENTA; GARCIA; GONÇALVES; DIONÍSIO *et al.*, 2014; ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.*, 2016) e como agente revigorante (CORRÊA, 1926; CRUZ; DA SILVA, 1979; SULEIMAN; DZENDA; SANI, 2008; VILAR; FERRI; CHEN-CHEN, 2011) e adstringente (ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.*, 2016). Estudos *in vitro* e *in vivo* realizados por VILAR; FERREIRA; FERRI; GUILLO *et al.* (2008) e VILAR; FERRI e CHEN-CHEN (2011) utilizando-se extrato etanólico das folhas de *A. crassiflora* provaram que o mesmo não é dotado de efeitos mutagênicos ou genotóxicos, indicando a possível seguridade do uso de infusões feitas a partir dessas folhas e administradas à população por via oral.

Segundo (FORMAGIO; VIEIRA; VOLOBUFF; SILVA *et al.*, 2015), a forma de uso pela medicina tradicional ocorre por meio do preparo de infusões de folhas e sementes da *A. crassiflora*, utilizadas para os mais diversos quadros, pois atua como antidiarreico, antitumoral, indutor de menstruação, anti-inflamatório, analgésico, antimalárico, antirreumático e para o tratamento de Chagas. Além disso, o uso popular também ocorre por meio da extração de óleo das sementes, que por sua vez é utilizado como tratamento contra picadas de cobra, infecções do couro cabeludo e inseticida.

Além disso, VILAR; FERRI e CHEN-CHEN (2011) indicou que os frutos da *A. crassiflora* são utilizados como tônico, assim como o pó feito a partir de suas cascas é aplicado como agente antirreumático e antifúngico. Apesar de muito consumido para tratar processos inflamatórios, os frutos da *A. crassiflora* ainda não tiveram seus potenciais tóxicos e farmacológicos testados cientificamente para estes casos (ROESLER; LORENCINI; PASTORE, 2010)

2.5 Características botânicas da *Annona crassiflora*

Annona crassiflora apresenta formação arbórea, com porte médio e altura variando de 4 a 8 metros; seu tronco possui aspecto áspero, devido a sua casca espessa e resistente ao fogo, apresenta formato tortuoso e diâmetro entre 20 e 30 cm (figura A) (COTA; VIEIRA; MELO JÚNIOR; BRANDÃO *et al.*, 2011). As folhas são do tipo caducifólias e crasso-membranosas, transitando entre ferruginosas (jovens) e coriáceas (maduras) dependendo da fase de vida, formando copas cujo diâmetro é de aproximadamente 4 metros (DO BRASIL, 2009).

As flores são hermafroditas e actinomórficas (DO BRASIL, 2009), compostas por três sépalas, seis pétalas (de coloração verde-amarelada) e muitos estames (LUZIA; JORGE, 2013; PIMENTA; REGO; ZUFFELLATO-RIBAS; NOGUEIRA *et al.*, 2013), com florescimento ocorrendo preponderantemente nos meses de setembro, outubro e novembro (figura C) (DA SILVA; GOMES; DE ANDRADE MARTINS, 2009). Sua polinização é do tipo entomófila (polinização por insetos), feita principalmente por besouros (*Cyclocephala atricapilla*) (RIBEIRO; BRITO; JUNIOR; FONSECA, 2000), que são atraídos para as flores de *A. crassiflora*, devido a liberação de aroma característico promovida pela mudança na temperatura (atingem 10°C acima da temperatura do ar) (DE ALMEIDA-JÚNIOR; COLLEVATTI; TELLES; CHAVES *et al.*, 2018).

Uma árvore de *A. crassiflora* (araticunzeiro) em estágio reprodutivo produz entre 5 a 20 frutos (DO BRASIL, 2009). O fruto, que na realidade é uma infrutescência, tem aspecto subgloboso e glabro, com peso variando entre 500 g a 2 kg, 9,5 a 18,0 cm de comprimento e 10,5 a 17,8 cm de largura (RIBEIRO; BRITO; JUNIOR; FONSECA, 2000). Possui numerosos carpelos (90 a 190 carpelos) em formato de cone com uma única semente (obovoide e achatada) em cada um, cujo tegumento fibroso adentra o endosperma, formando ruminações, caracterizando assim, frutos do tipo estrobiliforme múltiplo (figura B) (PIMENTA; MENDONÇA; PRETTI; CRUZ *et al.*, 2011).

O período de frutificação tem início em dezembro, mas a maturação dos frutos ocorre principalmente entre fevereiro e abril, sendo que apenas alcançam seu completo desenvolvimento 140 dias depois da florescência (SILVA; BOAS; DE BARROS; XISTO, 2013). O epicarpo (casca) dos frutos é glabro e tubercular de coloração esverdeada quando jovem e marrom esverdeado quando maduro, enquanto o mesocarpo (polpa) e o endocarpo (casca da semente) possuem textura carnosa e rígida, respectivamente. A casca é marrom clara, opaca, glabra e de consistência firme, já a polpa tem tonalidades de cor que permutam entre branco e amarelo e rosa amarelado (CLERICI; CARVALHO-SILVA, 2011).



Figura 2: árvore (A), fruto (B) e flor (C) de *A. crassiflora*.

Fonte: <http://tropical.theferns.info/image.php?id=Annona+crassiflora>



Figura 3: *Annona crassiflora* / Araticum (Fonte: Canabrava, H.A. N., 2019). Origem: Fazenda Santa Rita, Lassance, MG.

2.6 Características botânicas da *Eugenia dysenterica*

Cagaita ou cagaiteira são os nomes populares dados à espécie botânica nativa do Cerrado brasileiro, *Eugenia dysenterica*, pertencente à família Myrtaceae. Apresenta formação arbórea de caráter frutífero que pode atingir até 10 metros de altura, composta de tronco e galhos de casca grossa fissurada e formato tortuoso (SILVA; CHAVES; NAVES, 2001). Possui crescimento lento, atingindo altura média de 5 metros aos 12 anos (SOUZA; NAVES; BORGES; VERA *et al.*, 2008).

A floração da cagaiteira é abundante e síncrona (SOUZA; NAVES; BORGES; VERA *et al.*, 2008), desabrochando apenas pela manhã (BRITO; PEREIRA; PEREIRA; RIBEIRO, 2003; ZUCCHI; BRONDANI; PINHEIRO; CHAVES *et al.*, 2003) e com duração de aproximadamente 7 dias (MARTINOTTO; PAIVA; SOARES; SANTOS *et al.*, 2008). A reprodução ocorre principalmente por fecundação cruzada através da polinização por mamangavas das espécies *Bombus atratus* e *Bombus mori*, mas também podendo ocorrer por autofecundação (SILVA; CHAVES; NAVES, 2001).

Seus frutos se desenvolvem no início do período chuvoso, entre o quarto e quinto ano da planta, e o amadurecimento completo é finalizado cerca de 37 dias após a abertura das flores (DA SILVA; DA SILVA; DA SILVA; OGANDO *et al.*, 2017). São de coloração amarelo-clara, globosos e bagáceos, com epicarpo membranoso e sabor levemente acidificado, podendo ser processados para a formação de subprodutos ou consumidos in natura; cada fruto pesa de 14 a 20 gramas e atinge um comprimento aproximado de 3 a 4 cm e diâmetro de 3 a 5 cm (SILVA; CHAVES; NAVES, 2001). Considerando 1 kg de sementes, é possível contar entre 700 e 1600 sementes (JORGE; MORENO; BERTANHA, 2010), cada uma pesando cerca de 3,39 g com variação de 1,22 g para mais ou para menos (DE MORAIS CARDOSO; MARTINO; MOREIRA; RIBEIRO *et al.*, 2011).

A amplitude do dossel varia entre 7,5 a 8 m de amplitude, com média da área basal de 0,86 m na circunferência do tronco (BRITO; PEREIRA; PEREIRA; RIBEIRO, 2003). De aspecto membranoso, as folhas da cagaiteira medem entre 3 a 13,8 cm de comprimento e 1 a 8,2 cm de largura (BRITO; PEREIRA; PEREIRA; RIBEIRO, 2003; MARTINOTTO; PAIVA; SOARES; SANTOS *et al.*, 2008) e emergem no decorrer do ano, mas principalmente durante os meses de setembro e outubro, quando há altas temperaturas e baixa umidade relativa do ar (SOUZA; NAVES; BORGES; VERA *et al.*, 2008).



Figura 4: *Eugenia dysenterica*/ Cagaiteira (Fonte: Canabrava, H. A. N., 2017). Origem: Fazenda Pasto Velho, Lassance, MG. Árvore com, aproximadamente, 2,5 m de altura e com frutos imaturos no momento da coleta da exsicata.

2.7 Compostos bioativos da *Annona crassiflora*

Os compostos bioativos vegetais, também designados metabólitos secundários, são produzidos pelo metabolismo secundário das plantas, não possuindo função vital, mas sim adaptativa (BERNHOF, 2010), uma vez que amplia sua capacidade de sobrevivência, auxiliando as plantas a superarem os desafios (relações ecológicas harmônicas e desarmônicas) decorrentes do ambiente em que estão inseridas (HARBORNE, 2014). Entre os benefícios adaptativos dos metabólitos secundários para as plantas, temos a capacidade de atrair polinizadores, afastar predadores herbívoros e suprimir o crescimento das plantas competidoras através de compostos tóxicos (alelopatia) (DUDAREVA; PICHERSKY, 2000). Os metabólitos secundários apresentam propriedades farmacológicas e/ou toxicológicas variadas em outros organismos, podendo acometer tanto seres humanos quanto outros animais (FRANCO, 2018).

A classificação de compostos bioativos é inconsistente e realizada de acordo com diferentes critérios que levam em consideração, por exemplo, efeitos biológicos de interesse na clínica-médica, assim como podem se basear na família e gênero de plantas produtoras de compostos bioativos, originando assim uma categorização botânica (BERNHOF, 2010). Apesar dos nutrientes presentes nas plantas, como vitaminas e minerais, também possuem efeitos farmacológicos e/ou toxicológicos quando ingeridos em altas dosagens, estes não são denominados compostos bioativos (BERNHOF, 2010).

A categorização botânica é importante uma vez que a proximidade genética de certas espécies pode fazer com que as mesmas produzam compostos quimicamente semelhantes ou ainda, compostos iguais (BERNHOF, 2010). Segundo CROTEAU; KUTCHAN e LEWIS (2000), os compostos bioativos das plantas são divididos em três principais categorias: (a) terpenos e terpenoides (aproximadamente 25.000 tipos), (b) alcaloides (aproximadamente 12.000 tipos) e (c) compostos fenólicos (aproximadamente 8.000 tipos).

As características e particularidades encontradas nas estruturas químicas dos compostos bioativos se devem à família a que pertencem, bem como a sua biossíntese (TAIZ; ZEIGER, 2006). Essa biossíntese pode acontecer de acordo com 4 vias principais: (1) via do ácido chiquímico (produção de alcaloides e polifenóis), (2) via do ácido malônico (produção de polifenóis), (3) via do ácido mevalônico (produção de terpenos) e (4) via não-mevalonato (MEP) (produção de terpenos) (TAIZ; ZEIGER, 2006).

2.7.1 Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos ou polifenóis são metabólitos vegetais secundários que podem ser encontrados livres ou associados a carboidratos, ácidos orgânicos, lipídeos, amins, componentes da parede celular (PEREIRA; MOLINA; ARRUDA; PASTORE, 2017) e polissacarídeos (ARRUDA; PEREIRA; PASTORE, 2017). O potencial dos compostos fenólicos provenientes de fontes vegetais foi analisado em estudos que comprovaram suas inúmeras aplicações e, atualmente, já são utilizados pelas indústrias farmacêutica e cosmética, assim como nos setores alimentício (como suplemento alimentar) e de bebidas (ARRUDA; PEREIRA; PASTORE, 2017). Em relação à saúde, as bioatividades dos compostos fenólicos são abrangentes, uma vez que incluem propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-hipertensiva e antitumoral (CALEJA; RIBEIRO; FILOMENA BARREIRO; FERREIRA, 2017).

Apesar de a conjugação a outras moléculas dificultar o isolamento desses compostos, métodos aprimorados de extração, tal como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.*, 2018) e de identificação, tais como espectrometria de massa (DA COSTA OLIVEIRA; DE MATOS; DE CARVALHO VELOSO; LAGE *et al.*, 2019) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.*, 2016) são empregadas e cerca de 8.000 estruturas fenólicas provenientes de produtos naturais já foram identificadas e quantificadas (CASSANO; CONIDI;

RUBY-FIGUEROA; CASTRO-MUÑOZ, 2018). Compostos fenólicos foram encontrados em diversas partes da espécie *A. crassiflora*, por exemplo, na casca (ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.*, 2018; ROESLER; MALTA; CARRASCO; PASTORE, 2006), polpa (ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.*, 2018; PEREIRA; MOLINA; ARRUDA; PASTORE, 2017; ROESLER; MALTA; CARRASCO; PASTORE, 2006), semente (ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.*, 2018; ARRUDA; SILVA; PEREIRA; ANGOLINI *et al.*, 2019; ROESLER; MALTA; CARRASCO; PASTORE, 2006) e folhas (ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.*, 2016; SILVA; ALVES; ROSA; SILVA *et al.*, 2019). Do ponto de vista químico, os compostos fenólicos apresentam como característica principal, um ou mais anéis aromáticos ligados a um ou mais grupos hidroxila (CUEVA; SILVA; PINILLOS; BARTOLOMÉ *et al.*, 2020; PEREIRA; MOLINA; ARRUDA; PASTORE, 2017).

Em pesquisa realizada por ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.* (2018), a casca dos frutos de *A. crassiflora* Mart. demonstrou concentrar os maiores níveis de fenólicos totais (5735,52 µg / g), seguidos da polpa (1792,58 µg / g) e das sementes dos frutos (164,66 µg / g d). Além disso, este estudo mostrou que os compostos fenólicos majoritários presentes na casca, polpa e semente dos frutos de araticum foram a catequina e a epicatequina, apesar de nas sementes prevalecer também o ácido cafeico. Muitos compostos foram encontrados nas diferentes partes botânicas de *A. crassiflora*. Na casca dos frutos, ARRUDA; SILVA; PEREIRA; ANGOLINI *et al.* (2019) identificaram 73 flavonoides, 33 ácidos fenólicos e 6 outros compostos fenólicos a partir de um extrato hidroetanólico (etanol a 50%). ROESLER; CATHARINO; MALTA; EBERLIN *et al.* (2007) encontraram ácido cafeico, ácido ferúlico, xantoxilina e rutina, enquanto que JUSTINO; PEREIRA; VILELA; PEIXOTO *et al.* (2016) identificaram procianidinas B2 e C1 (epi) catequina, glucosídeo de quercetina-3, rutinosídeo de kaempferol-3-O, glucosídeo de kaempferol-7-O, ácido clorogênico, galacósido de cafeoil-glucosídeo e ferulol.

Alguns autores analisaram mais detalhadamente os compostos fenólicos presentes na polpa dos frutos da *Annona crassiflora* Mart. e identificaram: catequina, epicatequina, ácido cafeico, ácido protocatecúico, ácido ferúlico, ácido clorogênico, ácido gentísico, ácido p-cumárico, rutina e quercetina (ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.*, 2018). Em extratos feitos a partir das sementes de araticum, SANTOS; BOAVENTURA; BRAGA DE OLIVEIRA e CASSADY (1996) isolaram dois compostos fenólicos denominados de grossamida e a N- trans-cafeoil-tiramina, enquanto que ROESLER; CATHARINO; MALTA;

EBERLIN *et al.* (2007) identificaram outros compostos extraídos com etanol, tais como ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido cafeoil-tartárico, cafeoil-glicose, xantoxilina, quercetina-O hexosil-pentosídeo e rutina. FORMAGIO; VIEIRA; VOLOBUFF; SILVA *et al.* (2015) demonstraram que compostos como rutina, ácido cafeico, ácido sinápico, ácido ferúlico, e ácido p-cumárico estavam presentes em extrato metanólico de sementes.

2.7.1.1 Flavonoides

Dentre os mais de 8000 compostos fenólicos encontrados e isolados a partir de materiais vegetais, aproximadamente 4000 são flavonoides (CASSANO; CONIDI; RUBY-FIGUEROA; CASTRO-MUÑOZ, 2018). Os flavonoides são uma subclasse de polifenóis que apresentam baixo peso molecular. Sua classificação é feita em subgrupos que se diferenciam de acordo com a interação posicional dos anéis (dependendo do carbono do anel C no qual o anel B está ligado), grau de instauração e oxidação do anel C (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016). De acordo com DE GROOT (1994) e GRACE (1994), a maioria dos subgrupos de flavonoides possuem capacidade antioxidante que podem auxiliar no reparo de danos celulares importantes, causados por espécies reativas de oxigênio (EROS) e por outros radicais livres.

Dentre esses subgrupos, estão: 1) flavonas, presentes principalmente em folhas, flores e frutos na forma de glicosídeos, geralmente têm um grupo hidroxila no carbono 5 do anel A, enquanto a hidroxilação, ocorre em maior parte, no carbono 7 do anel A; 2) flavonóis, possuem um grupo hidroxila no carbono 3 do anel C que pode ser glicosilado, além de um grupo cetona, sendo o kaempferol, a quercetina, a miricetina e a fisetina, os mais estudados atualmente e que podem ser encontrados em cebolas, couves, alfaces, etc; 3) flavanonas, também denominadas dihidroflavonas, estão presentes principalmente em frutas cítricas e têm o anel C saturado como característica diferencial; 4) isoflavonoides, encontrados predominantemente na soja e outras leguminosas, possuem anel B ligado no carbono 3 do anel C; 5) antocianinas, são pigmentos que conferem coloração avermelhada a plantas, flores e frutos de acordo com o pH e metilação nos grupos hidroxila nos anéis A e B (IWASHINA, 2013); 6) chalconas, ou flavonoides de cadeia aberta, são caracterizados pela ausência do anel C e são amplamente encontradas em tomates e morangos (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016).

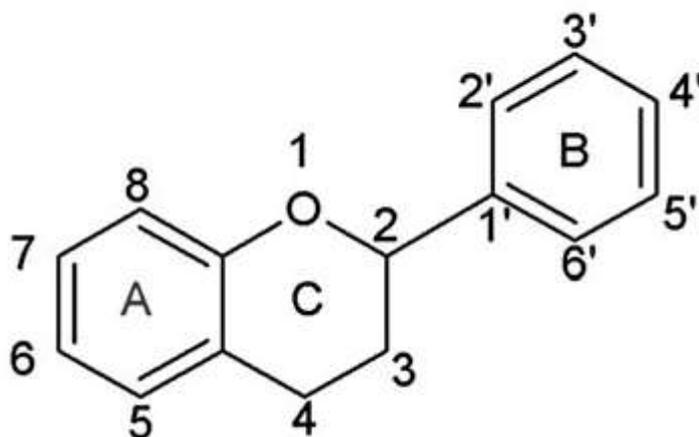


Figura 5: estrutura do esqueleto básico de flavonoides. Fonte: Panche et al., 2016.

Nota: a numeração corresponde à posição dos carbonos na molécula, enquanto as letras correspondem aos anéis.

As EROS e outros radicais livres são capazes de danificar inúmeras estruturas celulares, promovendo a peroxidação lipídica das membranas celulares (HALLIWELL, 1995), oxidação de proteínas, tais como enzimas e receptores, além de mutações no genoma, que por sua vez poderão desencadear o desenvolvimento de tumores (JUSTINO; PEREIRA; PEIXOTO; VILELA *et al.*, 2017). Além disso, segundo NIJVELDT; VAN NOOD; VAN HOORN; BOELEN *et al.* (2001), o excesso de radicais livres pode superar a capacidade do sistema antioxidante endógeno, podendo os flavonoides serem úteis a este sistema, devido a sua capacidade antioxidante, sendo capazes de reforçar a depuração de oxidantes nos tecidos.

A predominância de flavonoides nas partes botânicas de *A. crassiflora* sugere o potencial antioxidante da planta, como analisado por ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.* (2018), através da determinação do perfil fenólico de extratos de cascas de *Araticum* utilizando espectrometria de massas acoplado a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-ESI MS / MS). O estudo demonstrou a predominância da classe fenólica presente nas amostras ao testar 31 compostos fenólicos, sendo 14 deles identificados, e dentre os quais, 7 eram flavonoides: 3 flavonas (vicenina 2, luteolina e vitexina), taninos condensados (catequina e epicatequina), 1 flavonol (rutina) e 1 flavanona (naringenina), sendo que vicenina 2, luteolina, vitexina, naringenina entre outros compostos fenólicos, foram identificados e quantificados neste estudo pela primeira vez. Além disso, em pesquisa realizada por ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.* (2018), a casca dos frutos de *A. crassiflora* demonstrou concentrar os maiores níveis de flavonoides totais (22,05 mg / g), quando comparado as outras partes botânicas da planta.

Em outra pesquisa, utilizando folhas de *A. crassiflora*, foi realizado um estudo fitoquímico que isolou e caracterizou uma molécula derivada do flavonoide quercetina, denominado peltatosídeo (quercetina-3-O-β-D-glicopiranosil (1 → 6) -O-α-L-arabinosídeo) (DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.*, 2017). A quercetina possui atividade analgésica considerável (NAIDU; SINGH; KULKARNI, 2003; WILLAIN FILHO; CECHINEL FILHO; OLINGER; DE SOUZA, 2008), devido a possíveis interações com receptores canabinóides (CBs) do tipo CB1 (SHRINIVASAN; SKARIYACHAN; APARNA; KOLTE, 2012).

A atividade antinociceptiva periférica dos receptores canabinóides do tipo CB1 tem sido amplamente analisada em diversos modelos experimentais (HOHMANN, 2002) e juntamente com sua utilização nos últimos anos, como opção de tratamento da dor (PACHER; BÁTKAI; KUNOS, 2006; WALKER; HOHMANN, 2005), vem corroborando para a validação de seu efeito analgésico (HOHMANN, 2002), bem como para o desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas (DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.*, 2017).

Apesar dos CBs exibirem efeitos psicotrópicos adversos, dependência e déficit temporário da memória, resultantes da ação central (ASHTON, 1999), a produção de novos analgésicos agonistas de CB com ação predominantemente periférica podem auxiliar no tratamento da dor ao mesmo tempo em que reduzem os efeitos adversos centrais, viabilizando assim, o desenvolvimento de novas opções de tratamento da dor (DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.*, 2017).

Em estudos realizados por FRIESENECKER; TSAI; ALLEGRA e INTAGLIETTA (1994), os flavonoides demonstraram suprimir de forma significativa a adesão dos leucócitos em lesões de reperfusão ocasionados por isquemia. O experimento utilizou uma fração de flavonoide micronizada purificada, administrada oralmente á hamsters com este tipo de lesão; essa fração é denominada Daflon 500 mg e consiste em 90% de diosmina e 10% de hesperidina (115), flavonoides provenientes de plantas como *Teucrium gnaphalodes* (PRABHU; SATHYAMURTHY; RAMASAMY; DAS *et al.*, 2016) e *Citrus spp.*(LI; SCHLUESENER, 2017), respectivamente.

Os leucócitos são células do sistema imunológico e se apresentam em diferentes formas, tamanhos, número e funções específicas (COLEMAN, 2010), percorrendo livremente a parede endotelial dos vasos sanguíneos em condições normais (NIJVELDT; VAN NOOD; VAN HOORN; BOELEN *et al.*, 2001). No entanto, durante processos em que há uma diminuição

ou suspensão da irrigação sanguínea (isquemia) e conseqüentemente do aporte de oxigênio em dada parte do organismo, bem como em condições inflamatórias, o endotélio vascular produz mediadores químicos e fatores do complemento que podem promover uma adesão leucocitária à parede dos vasos; essa imobilização de leucócitos estimula a formação de radicais livres, bem como a degranulação de neutrófilos que, por sua vez, liberam outros mediadores inflamatórios e agentes oxidantes citotóxicos, resultando em lesão tecidual (NIJVELDT; VAN NOOD; VAN HOORN; BOELEN *et al.*, 2001).

Os autores sugerem que o efeito positivo de atenuação de adesão dos leucócitos ocorre devido à uma diminuição do complemento sérico total e age como mecanismo de proteção contra processos inflamatórios associados à lesão de reperfusão (FRIESENECKER; TSAI, 1995) ao interagir com diferentes sistemas enzimáticos (CODORNIU-HERNÁNDEZ; ROLO-NARANJO; MONTERO-CABRERA, 2007), como apontado no estudo realizado por ALCARAZ e FERRANDIZ (1987), em que muitos flavonoides demonstraram inibir o metabolismo do ácido araquidônico por via enzimática, o que confere a estes compostos, propriedades anti-inflamatórias e anti-trombogênicas importantes. Além do mais, FERRÁNDIZ; GIL; SANZ; UBEDA *et al.* (1996) demonstraram em estudos que alguns flavonoides são capazes de inibir a degranulação de neutrófilos.

2.7.2 Terpenos

Os terpenos são uma classe de moléculas provenientes do metabolismo secundário de plantas com ampla diversificação estrutural. Isso se deve à origem bioquímica resultante da justaposição frequente de isopentenilpirofosfato (IPP-C5), molécula responsável por formar todos os tipos de terpenos, tais como os monoterpenos (C10), sequeiterpenos (C15), diterpenos (C20), triterpenos (C30) e os tetraterpenos (C40) (VIZZOTTO; KROLOW; WEBER, 2010).

Os monoterpenos, substâncias voláteis devido ao seu baixo peso molecular atuam nas plantas atraindo polinizadores e/ou repelindo outros insetos, além de serem os constituintes majoritários dos óleos essenciais. De maneira semelhante, os sesquiterpenos apresentam caráter volátil e protegem a planta contra insetos indesejáveis e doenças; além do mais, este tipo de terpenoide possui ação antimicrobiana, uma vez que se comportam como fitoalexinas, produzido pelas plantas para combater infecções. Já os diterpenos são representados por metabólitos como a giberilina, hormônio vegetal que possui importância fisiológica nas plantas, como por exemplo, na germinação de sementes (VIZZOTTO; KROLOW; WEBER, 2010).

Atualmente, extratos provenientes dos constituintes botânicos de *A. crassiflora* vêm sendo testados por pesquisadores a fim de demonstrar suas atividades anti-inflamatórias. Em estudo *in vivo* feito por ROCHA; KASSUYA; FORMAGIO; MAURO *et al.* (2016), efeitos negativos advindos da inflamação gerada por carragenina, tais como edema de pata, atividade da enzima mieloperoxidase, contagem total de leucócitos e migração de leucócitos para a bolsa de ar foram amplamente inibidos (47 a 53%, 60 a 63%, 90% e 43% de inibição, respectivamente) pela administração oral do extrato metanólico das folhas de *A. crassiflora*. Ainda neste contexto, outro parâmetro inflamatório analisado foi o extravasamento de proteínas na cavidade pleural, no qual o extrato demonstrou capacidade de inibição de aproximadamente 100%. Esses resultados se apresentaram muito semelhantes àqueles obtidos com o uso do corticosteroide dexametasona como controle positivo.

Muitos autores avaliaram o perfil químico dos óleos essenciais de *A. crassiflora* que se mostraram potencialmente aplicáveis na formação de subprodutos em indústrias farmacêuticas, alimentícias e cosméticas, devido à ampla atividade biológica desempenhada por seus compostos. No estudo de OLIANI; SIQUEIRA; SARTORATTO; QUEIROGA *et al.* (2013), 41 compostos (83,2% dos constituintes do óleo) foram identificados na composição do óleo essencial das folhas de *A. crassiflora*, sendo que 81,7% deles eram sesquiterpenos, enquanto que os monoterpenos correspondiam a 0,8%, compostos aromáticos a 0,4% e outros componentes a 0,3%. A predominância de sesquiterpenos também foi demonstrada nos óleos essenciais das folhas, flores e frutos de *A. crassiflora* em estudos realizados por SIRENA; FLACH; DA COSTA; SILVA *et al.* (2014). Neste estudo, foi possível avaliar também a influência da estação, região geográfica e órgão da planta na composição fitoquímica dos óleos, uma vez que o nerolidol foi o único constituinte a se manter em todas as estações (31,1 – 57,1%). O nerolidol foi alvo de diversas pesquisas que avaliaram seu potencial no tratamento de neoplasias (BIAZI; ZANETTI; BARANOSKI; CORVELONI *et al.*, 2017), doenças neurodegenerativas (DE CARVALHO; DE ALMEIDA; CAMPELO; LELLIS *et al.*, 2018) e endometriose (DAYANGAN SAYAN; TULMAC; KARACA; OZKAN *et al.*, 2018). De acordo com DO NASCIMENTO; MOREIRA; SANTOS; KASSUYA *et al.* (2018), outros compostos, como o espatulenol, possuem capacidade antioxidante, anti-inflamatória, antiproliferativa e antimicobacteriana, o que torna os óleos essenciais de *A. crassiflora* ainda mais promissores no combate eficaz a diferentes patologias.

2.8 Compostos bioativos da *Eugenia dysenterica*

Os resultados de um estudo realizado por DA SILVA (2021) visando a identificação de compostos voláteis a partir do extrato etanólico da polpa da *E. dysenterica* revelaram os ácidos carboxílicos, ésteres e terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos e outros) como as principais classes químicas encontradas nesta parte botânica. Dentre os compostos, extraídos por meio do método de microextração em fase sólida (SPME), os monoterpenos (3-careno; cis-geraniol; 2,4,6-octatrieno, 2,6-dimetil) foram os encontrados em maior quantidade, sendo o 3-careno, o composto majoritário presente na polpa de *E. dysenterica*.

Depois dos terpenos, a classe presente em maior quantidade no cromatograma foi a dos ésteres, representados principalmente por éster ácido hexanóico e éster butílico. Também foram identificados hidrocarbonetos; ácido hexanóico; éster 3-metil-2-butenílico; ácido 2-decenóico, éster etílico; 3,8a- dimetilocta-hidro-1(2H) -naftalenona; ácido octanóico, éster hexílico; ácido láurico; ácido decanóico, éster pentílico; ácido dodecanóico, éster propílico; acetato de tetrahydroionilo; e o sesquiterpeno eremophila-1(10), 11-dieno.

Corroborando o estudo anteriormente citado, outros ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico foram identificados no trabalho realizado por SCHWAN; MENDONÇA; DA SILVA JR; RODRIGUES *et al.* (2001), utilizando a polpa dos frutos de *E. dysenterica*. De acordo com DE MORAIS CARDOSO; MARTINO; MOREIRA; RIBEIRO *et al.* (2011), os frutos da cagaiteira contêm compostos como carotenóides (α -caroteno, β - caroteno, β -criptoxantina, licopeno, vitamina E (α -, β - , γ -) e δ -tocoferol, tocotrienol e folatos (tetrahydrofolato, 5-metiltetrahydrofolato e 5-formiltetrahydrofolato). Estas substâncias foram identificadas a partir do método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detector de arranjo de díodos e HPLC com detecção de fluorescência.

Em estudo realizado por ROCHA; FIGUEIREDO; ARAÚJO e MOREIRA-ARAÚJO (2013), foram encontrados a cada 100 g dos frutos de cagaita contendo casca, $126,3 \pm 45,8$ mg de Vitamina C, $9,51 \pm 0,4$ mg de flavonóides, $0,8 \pm 0,38$ mg de antocianinas e $201,23 \pm 25,1$ μ g de β -caroteno. Os biocompostos presentes nos frutos da cagaita contendo casca também foram avaliados em trabalho feito por RIBEIRO (2011) em comparação com os sem casca. Este estudo revelou que o teor de compostos fenólicos é elevado em ambas as amostras, sendo de 9,01 mg/g de amostra no lote de cagaita sem casca e 10,51 mg/g de amostra para o lote de cagaita com casca, podendo afirmar que o fruto da cagaita possui alto teor fenólico (VASCO; RUALES; KAMAL-ELDIN, 2008).

ROESLER; MALTA; CARRASCO; HOLANDA *et al.* (2007) em determinação de compostos fenólicos totais de 5 frutas típicas do Cerrado, mostrou que o extrato etanólico das sementes de cagaita apresentou o terceiro maior teor de fenóis (136,96 g GAE.kg⁻¹) dentre as frutas analisadas, atrás apenas dos extratos etanólico e aquoso das cascas de pequi (209,37 e 208,42 g GAE.kg⁻¹, respectivamente) e do extrato etanólico das sementes de araticum (136,99 g GAE.kg⁻¹).

Em outro trabalho, feito por GUEDES; RUFINI; MARQUES; MELO *et al.* (2017), os compostos fenólicos dos frutos da cagaiteira, em diferentes estádios de maturação, foram avaliados e identificados através de HPLC. Tanto nos frutos verdes, quanto nos frutos maduros, foram identificados os seguintes polifenóis: ácidos gálicos, caféico, vanílico, p-cumárico, seringal, ferúlico e salicílico, além de epicatequina, quercetina e rutina. Em ambos estádios de maturação, a epicatequina está presente em altas concentrações.

Os frutos da cagaita apresentam outros tipos de compostos fenólicos, os elagitaninos, caracterizados quimicamente pela primeira vez por ARAUJO (2019), através de cromatografia líquida de ultra eficiência com ionização por eletrospray acoplada a detector de massas de alta resolução quadropolo-tempo de voo (CLUE-ESI-QTOF). Os elagitaninos são taninos hidrolisáveis formados por uma ou mais unidades do ácido hexahidroxidifênico esterificados a um açúcar, tal como a glicose, ou por unidades de galoil, formando ácido elágico após hidrólise.

Essa classe de taninos é encontrada em diversas plantas e frutos como romã, morango, jaboticaba, araçá, etc. Os principais elagitaninos identificados neste estudo foram a telimagrandina I, a pedunculagina e o galoil-HHDP-hexose. Outros compostos foram encontrados, tais como proantocianidinas, flavonoides e ácido hidroxicinâmicos. O estudo de DONADO-PESTANA; BELCHIOR e GENOVESE (2015) também afirma que os taninos como os elagitaninos e as proantocianidinas representam as principais classes de compostos fenólicos encontrados na cagaita (40-46% para elagitaninos e 27-29% para proantocianidinas) seguidos por flavonóides e ácidos fenólicos livres.

2.9 Atividades biológicas da *Annona crassiflora*

Muitas pesquisas acerca das propriedades farmacológicas da *A. crassiflora* foram desenvolvidas. Alguns autores avaliaram o potencial de um flavonóide conhecido como peltatosídeo, isolado das folhas de *A. crassiflora*, como analgésico em modelo de edema de

pata induzido por carragenina em ratos. O resultado foi um efeito antinociceptivo dose-dependente, além da reversão do quadro de hiperalgesia induzida por carragenina, 20 minutos após a administração na pata dos animais (DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.*, 2017). Devido a isso, os autores apontaram que o efeito analgésico deste composto pode estar relacionado à ativação de receptores periféricos de canabinoides-1 com envolvimento de endocannabinoides.

Posteriormente, outro estudo mostrou resultado antinociceptivo ao utilizar frações hidroetanólicas filtradas e precipitadas da *A. crassiflora* em modelo de camundongo. Assim, os animais foram submetidos ao teste de nocicepção induzido por formalina, no qual foi observada uma diminuição da resposta inflamatória e do tempo de lambida das patas na fase deste experimento correspondente à dor inflamatória, apesar de não se ter percebido os mesmos resultados na fase correspondente à dor neuropática (tempo de lambadura, latência da retirada da cauda e desempenho motor), indicando que o efeito antinociceptivo pode estar associado à inibição de síntese e/ou ação de mediadores inflamatórios por meio da presença de compostos bioativos dessas frações (DA COSTA OLIVEIRA; DE MATOS; DE CARVALHO VELOSO; LAGE *et al.*, 2019), uma vez que a dor pode ser uma resposta provocada por um aumento da sensibilidade estimulada por mediadores químicos (KUMAR; MITCHELL, 2006).

De acordo com JUSTINO; PEREIRA; VILELA; PEIXOTO *et al.* (2016), o extrato etanólico das cascas do fruto do araticum (CFA), bem como as partições de acetato de etila e n-butanol, demonstraram importante atividade biológica relativa à capacidade antioxidante e antiglicante, além de promoverem a inibição de enzimas digestivas relacionadas com o diabetes mellitus tipo 2. Além disto, esses efeitos foram justificados pela presença de polifenóis no CFA. Em outro estudo, PEREIRA; JUSTINO; MARTINS; PEIXOTO *et al.* (2017) indicaram que o alcaloide aporfirínico estefalagina, isolado do CFA, foi capaz de inibir a enzima lipase. Segundo JUSTINO; FRANCO; SILVA; SARAIVA *et al.* (2019), as procianidinas isoladas da CFA apresentam capacidade de inibir processos de glicação e carbonilação de proteínas, bem como a peroxidação lipídica.

De acordo com VILAR; FERREIRA; FERRI; GUILLO *et al.* (2008), o extrato hidroetanólico das folhas de *A. crassiflora* apresentou efeitos antitumorais e antimutagênicos. FORMAGIO; VIEIRA; VOLOBUFF; SILVA *et al.* (2015) mostraram que o extrato metanólico das folhas e das sementes do araticum apresentaram efeitos antiproliferativos contra glioblastomas, leucemia e linhagens celulares de câncer de pulmão, colo-retal e ovário. Alguns autores relatam ainda que *A. crassiflora* possui grande potencial antibacteriano, larvicida,

nematicida (MACHADO; FERREIRA; DA SILVA MEDEIROS; FUJIWARA *et al.*, 2015; SILVA; CERDEIRA; CHAVASCO; CINTRA *et al.*, 2014; TAKAHASHI; PEREIRA; PIMENTA; BOAVENTURA *et al.*, 2006), além de ação hepatoprotetora (JUSTINO; PEREIRA; PEIXOTO; VILELA *et al.*, 2017; ROESLER, 2011).

2.10 Atividades biológicas da *Eugenia dysenterica*

A capacidade antioxidante do fruto da cagaiteira com casca e sem casca foi testada em estudo feito por RIBEIRO (2011). A avaliação se deu através de métodos *in vitro* como o ORAC (método de sequestro do radical peroxil) e o resultado mostrou que esta parte botânica apresenta alta capacidade antioxidante devido à presença de compostos fenólicos e ácido ascórbico, principalmente quando instituída de casca. Em outro trabalho, as sementes da cagaita, quase sempre descartadas durante o consumo do fruto, demonstraram grande potencial antioxidante, devido à considerável concentração fenólica total contida nelas (ROESLER; MALTA; CARRASCO; HOLANDA *et al.*, 2007).

A polpa da cagaita é capaz de reduzir o ganho de peso e o acúmulo de gordura, de acordo com DONADO-PESTANA; BELCHIOR e GENOVESE (2015). Os extratos contendo alto teor de compostos fenólicos administrados aos camundongos evitou que os mesmos desenvolvessem um quadro de obesidade após o consumo de dieta rica em sacarose e gordura. Além disso, o presente estudo mostrou que os extratos também promoveram a diminuição da hiperglicemia de jejum, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e acúmulo de triacilglicerol hepático e contribuiu para a melhora do potencial antioxidante plasmático e excreção fecal de triglicerídeos.

Segundo PRADO (2013), as folhas da *E. dysenterica* possuem efeito gastroprotetor que pode estar associado a presença de taninos condensados como procianidinas e prodelfinidina. O estudo utilizou o extrato aquoso liofilizado para tratar camundongos com úlceras induzidas por HCL/etanol e os resultados mostraram redução na liberação de HCL, diminuindo as lesões gástricas causadas pela administração de HCL/etanol.

O potencial biofarmacológico das folhas de *E. dysenterica* foram testadas em outro estudo. LIMA; SILVA; SILVA; ROCHA *et al.* (2010) investigaram as propriedades antidiarreicas da infusão e dos extratos etanólico e aquoso desta parte botânica em modelos animais por meio de testes de motilidade intestinal e absorção iônica. Dentre os extratos usados, apenas o extrato etanólico foi capaz de inibir significativamente a motilidade intestinal

e com isso gerar uma atividade antidiarreica. Apesar da infusão não ter mostrado efeito antidiarreico, a análise histopatológica mostrou que a mesma causa lesões intestinais, ou seja, apresenta certo grau de toxicidade. Com isso, surge uma preocupação, devido ao consumo considerável desta preparação pela população do Cerrado.

A cagaita possui propriedades antiviral, antifúngica e moluscicida. De acordo com estudo realizado por CECÍLIO; DE FARIA; DE CARVALHO OLIVEIRA; CALDAS *et al.* (2012), o extrato etanólico das folhas da cagaiteira, rico em taninos, flavonóides, saponinas, cumarinas e terpenos, foi capaz de inibir *in vitro* o efeito citopático do rotavírus símio SA11, comprovado pela ausência da amplificação de seu material genético pelo método de RT-PCR e indicando sua capacidade antiviral.

As folhas da *E. dysenterica*, em forma de óleo essencial, também foram testadas quanto ao seu potencial antifúngico em trabalho feito por (COSTA; FERNANDES; SANTOS; OLIVEIRA *et al.*, 2000); o óleo demonstrou capacidade antifúngica moderada contra 22 cepas de *Cryptococcus* e alta contra outras 4, num estudo que avaliou 8 cepas de *Candida albicans*, 35 cepas de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e 2 *C. neoformans* var. *gattii*. As cepas foram isoladas de indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) com candidose ou meningite criptocócica pelo método de diluição em ágar.

Caramujos da espécie *Biomphalaria glabrata* foram intoxicados ao serem submersos em solução de água com extrato etanólico, feito a partir das folhas da Cagaita. Este dado evidencia esta planta como uma fonte potencial com ação moluscicida (BEZERRA; SILVA; FERREIRA; FERRI *et al.*, 2002).

Segundo VIEIRA; VERONEZI; SILVA e CHEN-CHEN (2012), o extrato etanólico liofilizado das folhas de *E. dysenterica* exibiu efeitos genotóxicos e citotóxicos em altas doses. O efeito genotóxico foi constatado a partir da análise de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea dos camundongos, originários de fragmentos cromossômicos ou cromossomos inteiros que não estão incluídos nos núcleos principais durante a divisão nuclear. O aumento desses micronúcleos infere em danos causados por mutagênicos químicos, por exemplo, e pode estar associada a um potencial carcinogênico. Já a citotoxicidade observada foi avaliada por meio da razão eritrocitária policromática e normocromática. O extrato também gerou efeito protetor contra ações genotóxicas e citotóxicas induzidas pela ciclofosfamida em todas as doses testadas.

3 JUSTIFICATIVA

A. crassiflora tem sido amplamente utilizada na medicina complementar e tradicional brasileira no tratamento de diferentes distúrbios, tais como inflamação e dor. Da mesma forma, *E. dysenterica* é comumente usada pela população na forma de diferentes preparações visando combater diarreias, infecções e outros. Estas alterações comumente desencadeiam processos fisiológicos e psicológicos prejudiciais aos indivíduos e necessitam ser amenizadas ou interrompidas através de intervenções farmacológicas. Apesar da diversidade de opções medicamentosas existentes para este fim, muitas delas geram efeitos adversos significativos ao organismo. Estudos desenvolvidos a partir de componentes botânicos de *A. crassiflora* e *E. dysenterica* têm demonstrado o potencial destas plantas como fontes de compostos bioativos, dentre eles flavonoides e terpenos, cujas ações são frequentemente descritas na literatura. Dessa forma, reforça-se a importância dessas espécies vegetais para a descoberta de novos compostos com potencial terapêutico que possam ser usados com eficácia e segurança na medicina humana e veterinária. Esta revisão permitiu obter dados sobre o conhecimento atual acerca das propriedades biológicas e compostos bioativos identificados em derivados vegetais dessas espécies. Este conhecimento é essencial para a proposta de projetos de pesquisa visando a novas descobertas sobre possíveis ações farmacológicas mediadas por compostos bioativos encontrados na *A. crassiflora* e na *E. Dysenterica*.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar possíveis propriedades anti-inflamatória e analgésica das espécies vegetais *A. crassiflora* e *E. dysenterica*.

4.2 Objetivos específicos

Revisar sistematicamente os dados disponíveis na literatura sobre o potencial terapêutico, anti-inflamatório e antinociceptivo, e os compostos bioativos das espécies *A. crassiflora* e *E. dysenterica*.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados artigos científicos originais que investigaram o potencial terapêutico dos derivados vegetais da espécie *A. crassiflora* e *E. dysenterica*, bem como o perfil de seus compostos bioativos, publicados de 2015 a 2021, a partir de pesquisa realizada na plataforma PubMed, utilizando-se as palavras-chave *Annona crassiflora* ou *Eugenia dysenterica*. Título e resumo foram os parâmetros considerados na etapa inicial de triagem dos artigos. A segunda etapa da triagem incluiu a leitura completa dos artigos e aqueles não relacionados à proposta da revisão foram excluídos. Na última etapa de seleção, as principais informações de cada artigo foram sintetizadas em uma tabela para posterior análise crítica.

6 RESULTADOS

As tabelas 1 e 2 sumarizam os dados obtidos na revisão bibliográfica referentes às espécies *A. Crassiflora* e *E. dysenterica*, respectivamente.

Tabela 1: Dados da *A. crassiflora* coletados em artigos científicos.

No. artigo	Autor, ano de publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal (is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
1	MACHADO et al., 2015	<i>Annona crassiflora</i>	Folhas	Extrato hidroetanólico – frações diclorometano, acetato de etila, metanol e água.	Alanina, treonina, valina, colina, sacarose, α –glicose, β –glucose, ácido ferúlico, ácido fórmico, γ - ácido aminobutirico (GABA), quercetina e trigonellina, éster metílico do ácido palmítico, 2-isopropil-5-metilciclohexanol, éster metílico do ácido oleico, éster metílico do ácido esteárico, e kaempferol.	Ensaio nematicida contra <i>Caenorhabditis elegans</i> ; Avaliação da viabilidade larval de <i>C. elegans</i> .	As frações diclorometano e acetato de etila reduziram a mobilidade das larvas de <i>C. elegans</i> em 98,13 e 89,66%, respectivamente.
2	FORMAGIO et al., 2015	<i>Annona crassiflora</i> , <i>Annona coriácea</i> , <i>Annona sylvatica</i> , <i>Annona cacans</i> e <i>Duguetia furfuracea</i>	Folhas e sementes de <i>A. crassiflora</i> , folhas, sementes e capítulo floral de <i>A. coriácea</i> , folhas e sementes de <i>A. sylvatica</i> , folhas de <i>A. cacans</i> e folhas, sementes e capítulo floral de <i>Duguetia furfuracea</i> .	Extrato etanólico	Ácido cafeico, ácido sinápico e rutina (sementes de <i>A. crassiflora</i>); ácido ferúlico e sinápico (sementes de <i>A. coriácea</i>).	Ensaio de atividade antiproliferativa in vitro; Cromatografia de camada fina e ensaio em microplaca foram usados para identificar os extratos inibidores da acetilcolinesterase (AchE).	Os 11 extratos obtidos das 5 espécies de utilizados se mostraram ativos e foram particularmente eficazes contra as linhagens celulares tumorais humanas testadas. Os extratos de sementes de <i>A. crassiflora</i> e <i>A. coriácea</i> foram os mais ativos e eficazes contra as linhagens tumorais, dentro os testados. Em contrapartida, o extrato de <i>A. cacans</i> exibiu a atividade mais baixa. No ensaio de microplaca, o maior percentual de inibição de AchE foi do extrato de semente de <i>A.</i>

							<i>coriácea.</i>
3	DA COSTA OLIVEIRA et al., 2017	<i>Annona crassiflora</i>	Folhas	Extrato hidroetanólico-frações filtrada e precipitada.	Flavonoides (epicatequina, quercetina-3- <i>O</i> - β d-glucopiranosil (1 \rightarrow 6) - <i>O</i> - α -L arabinosídeo e quercetina-3- <i>O</i> - β -l-arabinopiranosídeo), alcaloide (noraporfina norstefalagina) e terpenoides.	Nociceção induzida por formalina; Teste de desempenho motor; Migração de leucócitos para a cavidade torácica.	Na segunda fase da nociceção induzida por formalina houve redução significativa do tempo de lambida da pata quando comparadas ao grupo salino; não houve diferenças significativas no desempenho motor e nem redução na latência da retirada da cauda no teste de reflexo nociceptivo de movimento da cauda; as frações filtrada e precipitada inibiram o recrutamento de leucócitos para a cavidade pleural. Os autores concluem que os efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos presentes nas frações hidroalcoólicas, filtradas e precipitadas, obtidas de <i>A. crassiflora</i> folhas, exibiram potencial contribuição no tratamento de doenças inflamatórias dolorosas, onde o acúmulo de leucócitos é crucial para a fisiopatologia.

4	FERRAZ et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Folhas	Extrato aquoso	Flavonoides (quercetina <i>O</i> -dihexosídeo, quercetina <i>O</i> -hexosilpentosídeo, rutina, quercetina 3- <i>O</i> - β glucopiranosídeo, caempferol <i>O</i> -desoxi-hexosil-hexosídeo, caempferol <i>O</i> -hexosídeo, quercetina <i>O</i> -pentosídeo, caempferol <i>O</i> -pentosídeo, catequina, epicatequina), alcaloides e proantocianídeos.	Diarreia induzida por óleo de rícino.	Apresentou efeito antidiarreico com diminuição de fezes diarreicas sem alterações na produção total de fezes, devido à atividade antissecretória e / ou pró-absorção, bem como atividade pró-cinética sobre o trato gastrointestinal de camundongos. Segundo os autores, todos esses efeitos estão de acordo com a atividade farmacológica relatada na literatura para muitos dos metabólitos secundários identificados no presente estudo.
5	DE MOURA et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato etanólico – fração enriquecida em polifenóis.	Polifenóis (ácido clorogênico, epicatequina, procianidinas B2 e C1, quercetina-glicosídeos, cafeoil-hexosídeos, feruloil-hexosídeos e kaempferol-hexosídeos).	Modelo de cicatrização de feridas.	Houve aumento no fechamento da ferida cutânea e na deposição de colágeno, além de redução na infiltração de neutrófilos e macrófagos. Os autores concluem que o estudo traz novas descobertas quanto à reparação tecidual, ainda não descritas para as cascas dos frutos da <i>Annona crassiflora</i> , abrindo ainda possibilidades para estudos <i>in vivo</i> que avaliem o possível potencial analgésico desse material.

6	ARRUDA et al., 2018	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato hidroetanólico.	7 flavonóides (3 flavonas: vicenina 2, luteolina e vitexina; 2 flavan-3 ols: catequina e epicatequina; 1 flavonol: rutina; e 1 flavanona: naringenina), 6 ácidos fenólicos (4 ácidos hidroxicinâmicos: ácidos clorogênico, cafeico, p coumarico e ferúlico; e 2 ácidos hidroxibenzóicos: ácidos protocatecúicos e 4 hidroxibenzóicos) e 1 hidroxibenzaldeído (vanilina).	Determinação do conteúdo fenólico total (TPC), Ensaio de atividade antioxidante (ensaio de eliminação de DPPH, ensaio de capacidade antioxidante equivalente (Tracox) (TEAC), ensaio de capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORACFL), determinação de compostos fenólicos por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), perfil de fenólicos e outros compostos polares por espectrometria de massas).	O fator de potência ultrassônico nominal demonstrou ter um efeito sinérgico significativo com o tempo de extração. O TPC, o conteúdo fenólico individual e as atividades antioxidantes dos ensaios DPPH, TEAC e ORACFL aumentaram à medida que a potência ultrassônica nominal aplicada e o tempo de extração aumentaram. Com isso, observou-se que a intensificação do processo de ultra-som teve um efeito positivo na recuperação de compostos fenólicos e atividades antioxidantes da casca de araticum. Os autores concluem que os resultados obtidos contribuem para o fortalecimento da tecnologia de ultra-som de alta intensidade como um processo simples, rápido e de baixo impacto ambiental, para recuperar compostos de alto valor agregado, como antioxidantes fenólicos de subprodutos derivados do processamento de alimentos. Além disso, a casca de araticum mostrou-se uma fonte promissora para obtenção de
---	------------------------	---------------------------	-------	-------------------------	---	---	--

							compostos fenólicos com alta capacidade antioxidante para outras aplicações nas indústrias alimentícia, nutracêutica, cosmética e farmacêutica.
7	SILVA et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Folhas	Extrato etanólico – fração hexânica	Ácido palmítico, ácido octadecatrienóico, coriaciclodienina, nornuciferina, anoglaucina, rolliniastatina, hidroxidesidronuciferina, cafeína de α -terpineol, norglaucina, rollitacina, β -sitosterol, policarpol, ciclosenegalina A, reticulacinona, triptamina, catequina metilada, goniotriocina, coriaheptocina, procianidina, ramnopiranosil.	Ensaio de viabilidade celular, ensaio clonogênico e ensaio de migração para cicatrização de feridas.	Alterou significativamente a viabilidade celular, a proliferação e a migração, e induz a morte celular por via intrínseca nas linhas celulares do câncer cervical; exibiu efeito antitumoral <i>in vivo</i> em células de câncer cervical. Os autores concluem que estes resultados fornecem evidências para análises adicionais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> da partição hexana de <i>A. crassiflora</i> como um agente antineoplásico para o câncer cervical.
8	JUSTINO et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato etanólico – fração enriquecida com procianidinas	Procianidinas do tipo B (dímero, trímero, tetrâmero e pentâmero).	Capacidade antioxidante, inibição de peroxidação lipídica, inibição da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs - <i>Advanced Glycation End-products</i>), formação do grupo carbonil e tiol da proteína induzida pela glicação, produtos finais de glicação avançada com ligações cruzadas (AGEs), atividade da	Apresentou alta capacidade antioxidante e antiglicante, com atividades inibitórias contra a peroxidação lipídica e formação de AGEs e ROS; houve reduções nas ligações cruzadas induzidas por AGEs e carbonilas de proteínas e efeitos protetores contra a oxidação de grupos tiol e catalase glicada; a avaliação <i>in silico</i>

						<p>catalase glicada e fluorescência e predição de propriedades farmacocinéticas <i>in silico</i>.</p>	<p>demonstrou absorção e distribuição favoráveis, sem hepatotoxicidade ou mutagenicidade. De acordo com os autores, os resultados apoiam as atividades de anti-glicação da fração enriquecida com procianidinas de <i>A. crassiflora</i> e sugerem que esses efeitos são desencadeados, pelo menos em parte, pela eliminação de radicais livres e intermediários dicarbonilados. Assim, a casca do fruto de <i>A. crassiflora</i> pode ser fonte potencial de nutracêuticos que oferecem propriedades antioxidantes e antiglicantes combinadas para combater o estresse oxidativo e a glicação não enzimática, que estão presentes em muitas patologias incluindo diabetes <i>mellitus</i>.</p>
9	JUSTINO et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato etanólico – Fração enriquecida em alcaloides	Alcaloide isolado Estefalagina	<p>Teste de nocicepção induzida por formalina, cinamaldeído e capsaicina (ativação do potencial transiente do receptor anquirina 1 - TRPA1- e canais do vaniloide 1 - TRPV1) e teste de desempenho motor</p>	<p>Redução da nocicepção induzida pela formalina; quando administrada por via oral (1 mg / kg), a estefalagina reduziu a nocicepção espontânea e o edema da pata induzidos pelo agonista TRPV1, capsaicina, e por agonistas</p>

						(campo aberto e rotarod).	TRPA1, cinamaldeído - e formalina, sem alterar a atividade locomotora dos animais. A previsão das propriedades farmacocinéticas <i>in silico</i> da estefalagina sugere sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Além disso, este alcalóide reduz o influxo de Ca ²⁺ mediado por capsaicina e cinamaldeído, indicando uma possível modulação dos canais TRPV1 e TRPA1, respectivamente. Pelo fato deste estudo ser o primeiro a demonstrar o efeito analgésico do composto de origem natural estefalagina, os autores sugerem que o mesmo surge como uma droga natural interessante para o controle da dor.
10	JUSTINO et al., 2019	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato etanólico – fração enriquecida em polifenóis	Ácido quínico, cafeoil- glucosídeo, epicatequina, procianidina C1 e B2, feruloil-galactosídeo, quercetina-glicosídeo, kaempferol-rutinosídeo e kaempferol-glicosídeo.	Análise da produção de óxido nítrico (NO), IL - 6 e TNF - α ; Nocicepção induzida por glutamato; monoartrite induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) para avaliação de nocicepção (dor mecânica, espontânea e fria) e inflamação (edema e infiltração de neutrófilos);	Inibição da produção de IL-6 e NO nos macrófagos induzidos por LPS; redução da nocicepção espontânea induzida por glutamato, sem alterar a atividade locomotora dos animais; reversão da hiperalgesia precoce e tardia induzida pelo CFA, bem como o edema na fase aguda; redução da atividade da

						testes de campo aberto e rotarod para análise do desempenho motor.	mieloperoxidase e infiltração de células inflamatórias no tecido da pata de camundongos injetados com CFA e tratados com a fração. Segundo os autores, os resultados suportam os efeitos antinociceptivos e antiinflamatórios da fração enriquecida com polifenóis da casca da fruta de <i>A. crassiflora</i> sem alterar a atividade motora e sugerem que esses efeitos são desencadeados, pelo menos em parte, pela supressão de citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos. Além disso, apoiam fortemente a afirmação de que a casca do fruto de <i>A. crassiflora</i> , possui atividade antiartrítica e surge como uma fonte natural interessante para tratamento da dor inflamatória.
11	PRADO et al., 2020	<i>Annona crassiflora</i>	Casca e semente	Extrato feito com metanol, acetona e água	Flavonoides: epicatequina (principal composto presente na casca) e quercetina (principal composto presente na semente).	Capacidade antioxidante <i>in vitro</i> (ensaio de eliminação de radicais livres DPPH, capacidade antioxidante equivalente de Trolox, Ensaio de capacidade de absorção de radical de oxigênio); Atividades biológicas <i>in</i>	Ambos os extratos têm propriedades antioxidantes, antiproliferativas e cicatrizantes; o extrato de semente se destacou por apresenta grande efeito citostático, principalmente sobre o NCI-ADR / RES (ovário com fenótipo de

						<p><i>vitro</i> (cultura celular, ensaio antiproliferativo, ensaio de risco).</p>	<p>multirresistência), e propriedades cicatrizantes. Os autores concluem que essas bioatividades devem ser avaliadas por meio de ensaios <i>in vivo</i> que levam em consideração o efeito do metabolismo dos seres vivos e que estudos envolvendo partes comestíveis e não comestíveis de plantas do bioma Cerrado ajudam a conscientizar as pessoas sobre a conservação da biodiversidade, que tem sido cada vez mais destruída.</p>
12	PRATA, et al., 2020	<i>Annona crassiflora</i>	Folhas	-	Composto isolado Peltatosídeo.	<p>Avaliação do exsudato inflamatório na cavidade peritoneal; ensaio enzimático de N-acetilglucosaminidase (NAG); ensaio de enzima mieloperoxidase (MPO); estudo histopatológico.</p>	<p>Redução da migração de leucócitos; modulação da atividade de macrófagos e neutrófilos após 4h de indução por carragenina, prevenindo um processo inflamatório exacerbado e contribuindo para o alívio dos sinais e sintomas originados por esses processos inflamatórios. Com isso, os autores concluem que o peltatosídeo pode ser considerado como uma nova ferramenta farmacológica no futuro para o tratamento de doenças inflamatórias em</p>

							que o recrutamento de leucócitos é a principal causa. Mais estudos devem ser realizados a esse respeito.
13	JUSTINO et al., 2021	<i>Annona crassiflora</i>	Casca	Extrato etanólico – fração diclometano rica em alcaloide e acetogenina	Alcaloides: Isopilina, isoboldina, isocoridina, anonaina, nuciferina, xilopina, estefalagina, liriodenina e aterospermidina; Acetogeninas: bullatanocina, bullatacina/esquamocina, anomontacina e desacetiluvinoacetilamida.	Citotoxicidade, proliferação e migração das células HepG2 de câncer hepático humano; Expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), vinculina e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); Ca ²⁺ intracelular a partir de microscopia de fluorescência.	Redução da viabilidade, proliferação e migração das células HepG2; Redução da expressão dos níveis de PCNA e EGFR; aumentou o Ca ²⁺ intracelular nas células HepG2.

Tabela 2: Dados da *E. dysenterica* coletados em artigos científicos

No. artigo	Autor, ano de publicação	Espécie vegetal	Parte(s) da planta utilizada(s)	Derivado(s) vegetal (is) utilizado(s)	Compostos bioativos identificados	Modelo experimental	Resultados
1	GALHEIGO et al., 2016	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Óleo essencial	<i>Cis</i> -β-ocimeno, (<i>E</i>) - cariofileno, óxido de cariofileno, α-humuleno, linalol e <i>trans</i> -β-ocimeno.	Ensaio de inibição de hipermotilidade e enteropooling (secreção de ânions e acúmulo de fluido intestinal)	O óleo essencial das folhas de <i>E. dysenterica</i> possui efeito antidiarréico provavelmente ligado à sua capacidade de modificar os processos de secreção e/ou absorção intestinal.

2	CORREIA et al., 2016	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Extrato aquoso, etanólico e hexânico.	Flavonoides e catequinas.	Método de difusão em disco e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) relativas a cultura de cepas de <i>Candida</i> spp.	Dentre os extratos avaliados, incluindo aqueles derivados de outras plantas analisadas no estudo, o extrato aquoso de <i>E. dysenterica</i> foi o que apresentou maior atividade antifúngica ao inibir a proliferação de <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> e <i>C. famata</i> , exceto a de <i>C. albicans</i> e <i>C. glabatra</i> .
3	FEITOSA et al., 2017	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Óleo essencial	Óxido de cariofileno, isoleveno, 1,3,8-p-mentatrieno, mustakone, β -felandreno, selin-11-en-4- α -ol.	O ensaio antioxidante foi realizado com base na formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), radical hidroxila e produção de óxido nítrico. Já o ensaio anticolinesterásico foi o ensaio de microplaca para atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE).	O óleo essencial das folhas de <i>E. dysenterica</i> apresentou efeito antioxidante ao inibir a peroxidação lipídica, bem como a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE).
4	GASCA et al., 2017	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Extrato aquoso e compostos isolados (quercetina e catequina).	Quercetina e catequina.	Ensaio de viabilidade celular e ensaio de microplaca para atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE).	O extrato aquoso, em concentrações superiores a 7,8 μ g / ml administradas por 24 h, levou ao declínio da linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y testada, mostrando assim um potencial citotóxico;

							além disso, o extrato, bem como os compostos isolados quercetina e catequina, foram capazes de inibir a ação da AChE.
5	THOMAZ et al., 2018	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Extrato hidroetanólico	-	Ensaio eletroquímico, ensaio comportamental (teste step-down, teste de campo aberto, teste de Chaminé), ensaio bioquímico como TBARS, atividade de superóxido dismutase (SOD) e atividade catalase e análise Morfométrica e Histopatológica.	O extrato impediu perda de memória pelo animal devido a ingestão de alumínio, mostrando seu potencial como neuroprotetor. Além disso, ele foi capaz de normalizar os marcadores bioquímicos do estresse oxidativo (catalase, atividade da superóxido dismutase e peroxidação lipídica). Na avaliação histológica, observou-se que o extrato diminuiu o número de necrose eosinofílica fenotípica nos grupos tratados. Seu efeito protetor se assemelhou ao da quercetina, considerada o padrão.
6	OLIVEIRA et al., 2018	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Óleo essencial	Sesquiterpenos oxigenados e (-) elema-1,3,11 (13) trien12-ol	Método de microdiluição para avaliação da atividade antimicrobiana e método de eliminação de radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) para determinação do potencial antioxidante.	Dentre os 5 microorganismos testados, o óleo foi capaz de inibir significativamente apenas o crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i> ; além disso ele não apresentou potencial antioxidante relevante.

7	FERREIRA - NUNES et al., 2018	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Microemulsões do extrato aquoso e da catequina isolada	Catequina	Método de penetração na pele <i>in vitro</i> , método DPPH e ensaio de irritação HET-CAM.	As formulações aumentaram a penetração da catequina na pele e a mantiveram estável tanto no extrato quanto isoladamente. Além disso, a capacidade antioxidante dessas formulações não se alterou e não apresentou irritabilidade tópica.
8	MAZUTTI DA SILVA et al., 2019	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Óleo essencial	Sesquiterpenos (α -humuleno, β -cariofileno, α -copaene, E-cariofileno, espirolepecineno, δ -selineno, selineno <7-epi- α >, δ -cadineno, óxido de cariofileno, humulol, humuleno epóxido II, 7 (11) -Selinen-4 α -ol, eudesma-4 (15), 7-dien-1 β -ol e fitol).	Ensaio <i>in vitro</i> como Ensaio Colorimétrico Baseado em Citotoxicidade-Tetrazólio (MTT), ensaio de cicatrização de feridas em arranhões e inibição da produção de óxido nítrico (NO) induzida por lipopolissacarídeo (LPS); Ensaio <i>in vivo</i> como Teste HET-CAM (membrana corioalantoica do ovo de galinha) para avaliação do potencial de irritação do óleo essencial e atividade de angiogênese.	O óleo essencial de <i>E. dysenterica</i> foi capaz de induzir a migração de células da pele, promover a angiogênese, inibir o óxido nítrico, sem causar lesões, corroborando seu papel como cicatrizante e anti-inflamatório.
9	ARAÚJO et al., 2019	<i>Eugenia dysenterica</i>	Polpa	Suco clarificado	Elagitaninos	Protocolo de glicemia pós-prandial pelo teste padrão de tolerância à glicose oral (OGTT), identificação de metabólitos de elagitanino em amostras de urina humana após o consumo de sucos de frutas cagaita por	O suco reduziu efetivamente a glicose pós-prandial em indivíduos disglucêmicos com Síndrome Metabólica (SM), atuando por mecanismos que não envolvem a modulação da via da incretina e nem a supressão do glucagon.

						HPLC-DAD-ESI-Q (MS) e UPLC-ESI-QTOF-MS / MS e avaliação da biodisponibilidade de elagitaninos.	Observou-se também que os elagitaninos podem ser metabolizados em urolitinas pela microbiota intestinal, tanto em indivíduos disglucêmicos com SM como em indivíduos saudáveis.
10	FIDELIS DE OLIVEIRA et al., 2020	<i>Eugenia dysenterica</i>	Folhas	Extrato aquoso rico e pobre em proantocianidinas	Proantocianidinas (procianidina e prodelfinidinas)	Viabilidade de receptores muscarínicos, avaliação do sistema nervoso autônomo, atividade de óxido nítrico, prostaglandinas vasodilatadoras e hiperpolarização do fator derivado do endotélio, bloqueio dos canais de cálcio e teste de atividade hemolítica.	O extrato aquoso rico em proantocianidinas apresentou efeito hipotensor relacionado à sua ação vascular, envolvendo a sinalização das junções mioendoteliais e o bloqueio dos canais de cálcio do tipo L. Provalmente os proantocianídeos de maior peso molecular presentes neste extrato não contribuem para este efeito.

7 DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar, por meio de revisão bibliográfica, a composição fitoquímica e as propriedades biológicas das espécies *Annona crassiflora* e *Eugenia dysenterica*, com enfoque nas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, de acordo com estudos publicados nos últimos 6 anos (2015 a 2021). Até o presente momento, os dados coletados a partir da literatura científica confirmam a presença de compostos bioativos com atividade farmacológica em derivados vegetais destas espécies, tornando-as fontes promissoras de moléculas com potencial para serem utilizadas como medicamentos. Apesar da ampla ação biológica, as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias da *E. dysenterica* foram pouco descritas pelos artigos publicados nos últimos anos, quando comparadas às da *A. crassiflora*; tal fato fomenta novas pesquisas a cerca deste potencial.

7.1 *Annona crassiflora*

Em estudo feito por MACHADO; FERREIRA; DA SILVA MEDEIROS; FUJIWARA *et al.* (2015), o uso do extrato hidroetanólico das folhas de *A. crassiflora* (frações diclorometano, acetato de etila, metanol e água) como nematocida natural demonstrou uma importante inibição da mobilidade e viabilidade da lombriga *Caenorhabditis elegans* e suas larvas. As maiores porcentagens na redução de mobilidade das larvas de *C. elegans*, 98,13% e 89,66%, foram obtidas pelas frações diclorometano e acetato de etila, respectivamente. As técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), cromatografia de camada delgada (CCD), cromatografia em coluna de sílica gel e cromatografia gasosa - espectrometria de massa (GC-MS) foram utilizadas na extração e caracterização dos compostos bioativos presentes nos extratos, sendo eles: Alanina, treonina, valina, colina, sacarose, α -glicose, β -glicose, ácido ferúlico, ácido fórmico, γ - ácido aminobutírico (GABA), quercetina e trigonellina, éster metílico do ácido palmítico, 2-isopropil-5-metilciclohexanol, éster metílico do ácido oleico, éster metílico do ácido esteárico, e kaempferol.

As atividades anticolinesterásicas e antiproliferativas de 5 espécies botânicas pertencentes a família Annonaceae foram avaliadas *in vitro* em trabalho realizado por FORMAGIO; VIEIRA; VOLOBUFF; SILVA *et al.* (2015). As linhagens de células tumorais testadas eram relativas a câncer de mama, câncer ovariano expressando o fenótipo de resistência a múltiplas drogas, câncer renal, câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de cólon, leucemia, melanoma e

glioma. Foram obtidos 11 extratos etanólicos a partir de: Folhas e sementes de *A. crassiflora*; folhas, sementes e capítulo floral de *A. coriácea*; folhas e sementes de *A. sylvatica*; folhas de *A. cacans*; folhas, sementes e capítulo floral de *Duguetia furfuracea*. Todos os extratos apresentaram algum nível de atividade anticolinesterásica e antiproliferativa, no entanto, dentre os extratos, aqueles obtidos através das sementes de *A. crassiflora* e de *A. coriácea* foram os mais eficazes contra as linhagens tumorais testadas, apresentando compostos bioativos como o ácido cafeico, ácido sinápico, rutina (sementes de *A. crassiflora*), ácido ferúlico e sinápico (sementes de *A. coriácea*). O extrato com menor atividade foi o obtido das folhas de *A. cacans*.

Outra pesquisa acerca da atividade antitumoral de *A. crassiflora* foi desenvolvida por JUSTINO; FLORENTINO; FRANÇA; ANTONIO FILHO *et al.* (2021) ao testarem a capacidade de uma fração rica em alcalóide e acetogenina obtida a partir do extrato etanólico da casca do fruto de *A. crassiflora* em inibir a proliferação e migração de células HepG2 de câncer hepático humano. A fração foi obtida através de fracionamento líquido-líquido e revelou a presença dos alcaloides isopilina, isoboldina, isocoridina, anonaina, nuciferina, xilopina, estefalagina, liriodenina e aterospermidina e das acetogeninas bullatanocina, bullatacina/esquamocina, anomontacina e desacetilvinocetilacetilamida. Os resultados demonstraram um aumento do Ca^{2+} intracelular nas células HepG2 e uma redução da viabilidade, proliferação e migração das mesmas, bem como da expressão dos níveis de PCNA e EGFR. Ambos os estudos corroboram com dados significativos, o potencial antitumoral de *A. crassiflora*.

Em pesquisa realizada por DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.* (2017), as folhas de *A. crassiflora* foram usadas na preparação de extrato hidroetanólico o qual foi submetido a análise fitoquímica, revelando a presença de compostos bioativos como o alcaloide noraporfina norstefalagina, flavonoides (epicatequina, quercetina-3-*O*- β d-glucopiranosil (1 \rightarrow 6) -*O*- α -L arabinosídeo e quercetina-3-*O*- β -l-arabinopiranosídeo) e terpenos. O extrato foi particionado em fração filtrada e fração precipitada cujas atividades foram testadas em 3 tipos de modelos experimentais: 1) nocicepção induzida por formalina, 2) teste de desempenho motor e 3) migração de leucócitos para a cavidade torácica. Os resultados demonstraram significativa redução do tempo de lambida da pata durante o teste de nocicepção induzida por formalina, bem como inibição do recrutamento de leucócitos para a cavidade pleural; entretanto, não foram identificadas diferenças significativas relativas ao desempenho motor dos animais e nem mesmo redução na latência da retirada da cauda no teste de reflexo nociceptivo de movimento da cauda. Com isso, os efeitos

exibidos demonstram potencial contribuição no tratamento de doenças inflamatórias dolorosas cujo acúmulo de leucócitos é crucial para a fisiopatologia.

Posteriormente, um estudo feito por JUSTINO; BARBOSA; NEVES; SILVA *et al.* (2020) a partir das cascas de *A. crassiflora* também incluiu teste de nocicepção induzida por formalina e teste de desempenho motor (campo aberto e rotarod) como modelos experimentais, além do teste de ativação do potencial transiente do receptor anquirina 1 - TRPA1- e canais do vaniloide 1 - TRPV1 através de cinamaldeído e capsaicina. Diferentemente do estudo de DA COSTA OLIVEIRA; DE CARVALHO VELOSO; FERREIRA; LAGE *et al.* (2017), o seguinte trabalho priorizou o uso de um composto isolado de uma fração enriquecida em alcaloides feita a partir de extrato etanólico. O composto purificado em questão é o alcaloide estefalagina que demonstrou ser capaz de reduzir significativamente a nocicepção induzida por formalina, a nocicepção espontânea e o edema da pata induzidos pelo agonista TRPV1, capsaicina, e por agonistas TRPA1, cinamaldeído, sem alterar a atividade locomotora dos animais. Quando analisada *in silico*, JUSTINO; BARBOSA; NEVES; SILVA *et al.* (2020) observaram que a estefalagina prevê propriedades farmacocinéticas capazes de promover a passagem da mesma pela barreira hematoencefálica. Além disso, o composto reduz o influxo de Ca^{2+} mediado por capsaicina e cinamaldeído, indicando uma possível modulação dos canais TRPV1 e TRPA1, respectivamente. Este estudo foi o primeiro a demonstrar o efeito analgésico da estefalagina, sendo sugerida pelos autores como uma droga natural interessante para o controle da dor em homens e outros animais.

Em pesquisa feita por PRATA; CHARLIE-SILVA; GOMES; BARRA *et al.* (2020), a ação de outro composto isolado a partir das folhas de *A. crassiflora* foi avaliada. O composto, denominado Peltatosídeo foi empregado em modelos experimentais que incluíram a avaliação do exsudato inflamatório na cavidade peritoneal, avaliação histopatológica e ensaios enzimáticos de N- acetilglucosaminidase (NAG) e mieloperoxidase (MPO). Os resultados da pesquisa revelaram uma redução da migração de leucócitos, modulação da atividade de macrófagos e neutrófilos após 4h de indução por carragenina, prevenindo um processo inflamatório exacerbado e contribuindo para o alívio dos sinais e sintomas originados por ele. Dessa forma, com o desenvolvimento de mais estudos, o peltatosídeo pode ser considerado como uma nova ferramenta farmacológica futura, utilizada na medicina humana e veterinária, para o tratamento de doenças inflamatórias, em que o recrutamento de leucócitos é a principal causa.

A artrite é uma condição crônica caracterizada por dor inflamatória e frequentemente acomete indivíduos em todo o mundo (BRENNAN-OLSEN; COOK; LEECH; BOWE *et al.*, 2017). Neste sentido, um estudo realizado por JUSTINO; COSTA; SARAIVA; SILVA *et al.* (2019) avaliou os efeitos protetores de uma fração enriquecida com polifenóis obtida a partir do extrato etanólico da casca da fruta de *A. crassiflora* na dor inflamatória aguda e persistente em ratos. Nocicepção induzida por glutamato e monoartrite induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) foram os métodos utilizados para avaliar nocicepção (dor mecânica, espontânea e fria) e inflamação (edema e infiltração de neutrófilos). Para a avaliação de desempenho motor o método de eleição foi o de campo aberto e rotarod; a pesquisa também analisou a produção de óxido nítrico (NO), IL - 6 e TNF - α em macrófagos induzidos por LPS.

Os resultados demonstraram uma redução da nocicepção espontânea induzida por glutamato, sem alterar a atividade locomotora dos animais e reversão da hiperalgesia precoce e tardia induzida pelo CFA, bem como o edema na fase aguda; houve também redução da atividade da mieloperoxidase e infiltração de células inflamatórias no tecido da pata de camundongos injetados com CFA e tratados com a fração. A produção de IL-6 e NO nos macrófagos induzidos por LPS foi inibida. Os autores sugerem que a casca do fruto de *A. crassiflora*, possui atividade antiartrítica e demonstra ser uma possível fonte natural para o tratamento deste tipo de dor.

Além da ação anti-inflamatória observada em mamíferos, os compostos fenólicos presentes em derivados de produtos naturais desempenham outras atividades biológicas importantes, como por exemplo, capacidade antioxidante e capacidade de redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico (NO) (HUGHES; KETHEESAN; HALEAGRAHARA, 2017; KIM; CHEON; KIM; KIM *et al.*, 1999; SERAFINI; PELUSO; RAGUZZINI, 2010).

A capacidade antioxidante da casca de *A. crassiflora* foi avaliada em pesquisa feita por JUSTINO; FRANCO; SILVA; SARAIVA *et al.* (2019) utilizando uma fração enriquecida com procianidinas (dímero, trímero, tetrâmero e pentâmero de procianidinas do tipo B) proveniente de extrato etanólico e demonstrou alta atividade. Outros ensaios, tais como inibição de peroxidação lipídica, inibição da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), formação do grupo carbonil e tiol da proteína induzida pela glicação, produtos finais de glicação avançada com ligações cruzadas (AGEs), atividade da catalase glicada e fluorescência e predição de propriedades farmacocinéticas *in silico* foram realizados. Como resultado, a fração também demonstrou alta capacidade antiglicante, com atividades inibitórias contra a

peroxidação lipídica e formação de AGEs e ROS. Além disso, houve reduções nas ligações cruzadas induzidas por AGEs e carbonilas de proteínas e efeitos protetores contra a oxidação de grupos tiol e catalase glicada; a avaliação *in silico* demonstrou absorção e distribuição favoráveis, sem hepatotoxicidade ou mutagenicidade. Segundo os autores, ambos os ensaios corroboraram a capacidade antioxidante e antiglicante da fração, sugerindo que tais efeitos são desencadeados, em parte, pela eliminação de radicais livres e intermediários dicarbonilados. Assim, a casca do fruto de *A. crassiflora* pode ser fonte potencial de nutracêuticos que oferecem propriedades antioxidantes e antiglicantes combinadas para combater o estresse oxidativo e a glicação não enzimática, que estão presentes em muitas patologias incluindo diabetes *mellitus*.

Outro estudo visando avaliar a capacidade antioxidante de *A. crassiflora* foi desenvolvido por PRADO; ARRUDA; ARAUJO; DE OLIVEIRA BRAGA *et al.* (2020). Foram preparados 2 extratos a base de metanol, acetona e água utilizando 2 constituintes botânicos distintos: casca e semente; ambas os extratos demonstraram ser ricos em flavonoides, sendo epicatequina e catequina os principais compostos fenólicos encontrados na casca e semente de *A. crassiflora*, respectivamente. Para a avaliação da capacidade antioxidante *in vitro* das frações foram empregados os ensaios de eliminação de radicais livres DPPH, capacidade antioxidante equivalente de Trolox, capacidade de absorção de radical de oxigênio. Atividades biológicas *in vitro*, como cultura celular, ensaio antiproliferativo e ensaio de risco também foram analisadas. Os resultados demonstraram que ambos os extratos possuem propriedades antioxidantes, antiproliferativas e cicatrizantes; o extrato de semente se destacou por apresenta alta capacidade cicatrizante e grande efeito citostático, principalmente sobre o NCI-ADR / RES (ovário com fenótipo de multirresistência). Os autores concluíram que essas bioatividades devem ser estudadas mais a fundo por meio de ensaios *in vivo* que levam em consideração o efeito no metabolismo dos seres vivos.

DE MOURA; JUSTINO; FERREIRA; ESPINDOLA *et al.* (2019) avaliaram em estudo, a ação biológica dos polifenóis de *A. crassiflora* em modelo experimental de cicatrização de feridas cutâneas. Para isso, foi utilizada uma fração enriquecida desses compostos bioativos (ácido clorogênico, epicatequina, procianidinas B2 e C1, quercetina-glicosídeos, cafeoil-hexosídeos, feruloil-hexosídeos e kaempferol-hexosídeos), oriunda de extrato etanólico feito das cascas do fruto de *A. crassiflora*. A fração demonstrou promover um aumento no fechamento da ferida cutânea, bem como na deposição de colágeno; além disso, houve uma de redução significativa na infiltração de neutrófilos e macrófagos. Os autores sugerem que os

resultados apresentados neste estudo mostram o potencial das cascas dos frutos de *A. crassiflora* na reparação tecidual e pode abrir possibilidades para estudos *in vivo* que avaliem o possível potencial analgésico desse material.

Em contrapartida, SILVA; ALVES; ROSA; SILVA *et al.* (2019) observaram uma inibição da migração celular no ensaio de cicatrização de feridas utilizando o extrato etanólico das folhas de *A. crassiflora*. A partir do extrato bruto, obteve-se a fração hexânica cuja composição fitoquímica apresentou os seguintes compostos: ácido palmítico, ácido octadecatrienóico, coriaciclodienina, nornuciferina, anoglaucina, rolliniastatina, hidroxidesidronuciferina, cafeína de α -terpineol, norglaucina, rollitacina, β -sitosterol, policarpol, ciclosenegalina A, reticulacinona, triptamina, catequina metilada, goniotriocina, coriaheptocina, procianidina e ramnopiranosil. O estudo também avaliou ensaios de viabilidade celular e clonogênico.

Os resultados mostraram que o extrato bruto, e principalmente sua partição hexânica, alterou significativamente a viabilidade celular e a proliferação celular, além de induzir a morte celular por via intrínseca nas linhas celulares do câncer cervical. Além disso, a partição hexânica exibe efeito antitumoral *in vivo* em células de câncer cervical. Os autores concluíram que o trabalho fornece evidências para análises adicionais *in vitro* e *in vivo* da partição hexânica de *A. crassiflora* como um agente antineoplásico para o câncer cervical.

No estudo de FERRAZ; SILVA; PRADO; CANABRAVA *et al.* (2019) as folhas de *A. crassiflora* foram usadas para a obtenção de extrato aquoso usado na avaliação do modelo experimental de diarreia induzida por óleo de rícino. Na análise do perfil fitoquímico do extrato foram encontrados: Flavonoides (quercetina *O*- dihexosídeo, quercetina *O*- hexosilpentosídeo, rutina, quercetina 3-*O*- β glucopiranosídeo, caempferol *O*- desoxi-hexosil-he osídeo, caempferol *O*-hexosídeo, quercetina *O*- pentosídeo, caempferol *O*-pentosídeo, catequina, epicatequina), alcaloides e proantocianídeos. Os resultados mostraram que houve diminuição de fezes diarreicas sem alterações na produção total de fezes, devido à atividade antissecretória e / ou pró-absorção, bem como atividade pró-cinética sobre o trato gastrointestinal de camundongos. Isso comprova o efeito antidiarreico já relatado anteriormente na literatura para muitos dos metabólitos secundários identificados no presente estudo.

Os compostos fenólicos, como os flavonoides, são um dos principais responsáveis pelo potencial de espécies vegetais como intervenção terapêutica para diversas doenças inflamatórias, levando em consideração os diversos estudos realizados na última década (BUDOVSKY; YARMOLINSKY; BEN-SHABAT, 2015; CALIXTO; KASSUYA; ANDRÉ;

FERREIRA, 2005; MIDDLETON, 1998; QUINTANS; ANTONIOLLI; ALMEIDA; SANTANA-FILHO *et al.*, 2014). Uma pesquisa feita por ARRUDA; PEREIRA; DE MORAIS; EBERLIN *et al.* (2018) teve como objetivo avaliar o uso de altas frequências ultrassônicas em função do menor tempo de processo como método eficiente, barato e rápido na extração de compostos bioativos, bem como na atividade antioxidante, provenientes da casca de *A. crassiflora*.

Para isso, um extrato hidroetanólico foi preparado e submetido à análise do conteúdo fenólico que revelou os seguintes compostos: 7 flavonóides (3 flavonas: vicenina 2, luteolina e vitexina; 2 flavan-3 ols: catequina e epicatequina; 1 flavonol: rutina; e 1 flavanona: naringenina), 6 ácidos fenólicos (4 ácidos hidroxicinâmicos: ácidos clorogênico, cafeico, p coumarico e ferúlico; e 2 ácidos hidroxibenzóicos: ácidos protocatecúicos e 4 hidroxibenzóicos) e 1 hidroxibenzaldeído (vanilina). Os modelos experimentais utilizados no estudo incluíram determinação do conteúdo fenólico total (TPC), ensaios de atividade antioxidante (ensaio de eliminação de DPPH, ensaio de capacidade antioxidante equivalente (Tracox) (TEAC), ensaio de capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORACFL), determinação de compostos fenólicos por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), perfil de fenólicos e outros compostos polares por espectrometria de massas). Com isso, os autores observaram que a intensificação do processo de ultrassom teve um efeito positivo na recuperação de compostos fenólicos e atividades antioxidantes da casca de araticum. Estes dados podem contribuir para o fortalecimento da tecnologia de ultrassom de alta intensidade como um processo simples, rápido e de baixo impacto ambiental, para recuperar compostos de alto valor agregado, como antioxidantes fenólicos de subprodutos derivados do processamento de alimentos. Além disso, a casca de araticum mostrou-se uma fonte promissora para recuperar compostos fenólicos com alta capacidade antioxidante para outras aplicações nas indústrias alimentícia, nutracêutica, cosmética e farmacêutica.

7.2 *Eugenia dysenterica*

O efeito antidiarreico a partir do óleo essencial das folhas de *E. dysenterica* foi testado por GALHEIGO; PRADO; MUNDIN; GOMES *et al.* (2016), visando avaliar a atividade de compostos farmacológicos que são comumente volatilizados durante a produção de extratos aquosos ou etanólicos, devido aos processos de liofilização e rotaevaporação a que são submetidos. O óleo essencial foi analisado quanto a sua composição e os principais compostos

identificados foram *Cis*- β -ocimeno, (*E*) - cariofileno, óxido de cariofileno, α -humuleno, linalol e *trans*- β -ocimeno. Como resultado, ele se mostrou capaz de diminuir o conteúdo diarreico induzido por óleo de rícino nos animais, mas não o trânsito intestinal, pois não alterou a distância percorrida pela farinha de carvão. Isto sugere que seu efeito antidiarreico está ligado à capacidade de aumentar a absorção intestinal, bem como inibir secreções e não a alterações de motilidade.

Um estudo *in vitro* foi realizado utilizando extratos das folhas de *E. dysenterica* como potenciais antifúngicos. Foram testados extrato aquoso, etanólico e hexânico contra diversas cepas de *Candida* spp. No teste de concentração inibitória mínima (MIC) em placa, o extrato aquoso demonstrou o melhor desempenho contra *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* (500 μg / disco), *C. krusei* (250 μg / disco), *C. tropicalis* e *C. famata* (125 μg / disco). Por outro lado, ambos os extratos não foram capazes de inibir o crescimento de *C. albicans* e *C. glabrata*. A atividade antifúngica do extrato aquoso pode ser atribuída a compostos bioativos como flavonoides e catequinas (CORREIA; SILVEIRA; FONSECA-BAZZO; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

O óleo essencial das folhas da Cagaita também foi testado *in vitro* quanto a sua capacidade antioxidante e anticolinesterásica. FEITOSA; DOS REIS BARBOSA; DE MELO; FREITAS *et al.* (2017), observaram que o óleo apresentou resposta positiva para ambas as atividades, com redução na formação óxido nítrico e de radicais hidroxila, além de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE) com IC50 inferior (IC50 = 0,92 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) ao da rivastigmina, fármaco usado no tratamento da doença de Alzheimer (IC50 = 1,87 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). O óxido de cariofileno (66.4% da composição total), identificado como o principal composto neste óleo essencial foi isolado e posteriormente testado na AChE, com IC50 = 0,31 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

O potencial de inibição da AChE foi avaliada em outro estudo, feito por GASCA; CASTILLO; TAKAHASHI; FAGG *et al.* (2017), usando extrato aquoso das folhas da *E. dysenterica*. Os autores concluíram que o extrato gerou uma ação anticolinesterásica moderada (66,33% \pm 0,52% a 1,0 mg / ml), quando comparada a fisostigmina, um inibidor conhecido de AChE. O estudo também avaliou a capacidade do extrato na inviabilização de uma linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y e o resultado foi positivo em concentrações superiores a 7,8 μg / ml administradas por 24 h. A partir do extrato, rico em polifenóis, foram isoladas de forma inédita dois compostos bioativos: quercetina e catequina. Ambas foram testadas quanto a inibição da AChE e comparadas com a fisostigmina. Os valores

de IC50 resultantes foram de $46,59 \pm 0,49$, $42,39 \pm 0,67$ $\mu\text{g} / \text{ml}$ e $18,69 \pm 0,07$ para quercetina, catequina e fisostigmina, respectivamente.

As atividades antioxidantes e neuroprotetoras da cagaita foram estudadas por THOMAZ; PEIXOTO; DE OLIVEIRA; FAJEMIROYE *et al.* (2018), através de ensaios comportamentais e bioquímicos, utilizando camundongos Swiss machos como modelo experimental. Os animais foram submetidos à gavagem prévia com cloreto de alumínio (100 mg/kg/dia) por 90 dias para que uma neurotoxicidade induzida fosse gerada e posteriormente tratados com extrato hidroetanólico preparado a partir das folhas da cagaita nas doses de 10, 100 e 300 mg / kg / dia. Os extratos evitaram que a memória dos camundongos fosse comprometida pela neurotoxicidade causada pelo alumínio, principalmente o extrato de maior concentração (300 mg / kg) sem prejudicar a locomoção, além de reduzirem os marcadores bioquímicos de estresse oxidativo (catalase, atividade da superóxido dismutase e peroxidação lipídica) avaliados, indicando potencial neuroprotetivo e antioxidante.

Outra pesquisa acerca da atividade antioxidante da *E. dysenterica* foi realizada por OLIVEIRA; KANEKO; YOUNG; MURAKAMI *et al.* (2018), ao testarem a capacidade do óleo essencial extraído de suas folhas no método de DPPH. De acordo com os resultados, os autores concluem que o óleo de *E. dysenterica* não apresenta atividade antioxidante significativa se comparada as outras espécies desse mesmo gênero. Em contrapartida, o potencial antimicrobiano do óleo foi concomitantemente avaliado neste estudo, utilizando o método de microdiluição. Dentre os micro-organismos testados (*C. albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Aspergillus brasiliensis*), a *S. aureus* foi a mais sensível a ação do extrato que a inibiu de forma importante.

FERREIRA-NUNES; DA SILVA; DE SOUZA; DE OLIVEIRA MAGALHÃES *et al.* (2018), estudou a possibilidade de usar o extrato aquoso das folhas da cagaita como antioxidante em formulações tópicas, uma vez que seus compostos bioativos, principalmente a catequina, possuem baixa estabilidade química e limitam uso em aplicações terapêuticas por não alcançarem as camadas mais profundas da pele. Com isso, os autores desenvolveram microemulsões com proporções diferentes de água e óleo e avaliaram se as mesmas eram capazes de melhorar a penetração cutânea, além de manter a atividade antioxidante do extrato, sem causar irritações. Microemulsões contendo apenas catequina isolada também foram produzidas a fim de fazer um comparativo. Ambas as formulações aumentaram a estabilidade de catequina por 90 dias, armazenadas a 6°C. A formulação contendo o extrato manteve o teor de catequina em 96,1%, enquanto que a contendo catequina isolada manteve em 96,6%,

demonstrando uma melhora significativa da estabilidade do composto. Houve também aumento na penetração cutânea da catequina e sua atividade antioxidante foi preservada. As formulações contendo o extrato de *E. dysenterica* exibiram uma capacidade antioxidante superior em comparação com aqueles contendo apenas a catequina isolada. Todas as formulações apresentaram baixo potencial de irritabilidade.

A ação dos constituintes da cagaita sobre a pele foi testada em outro estudo, desenvolvido por MAZUTTI DA SILVA; REZENDE COSTA; MARTINS GELFUSO; SILVA GUERRA *et al.* (2019), ao utilizar o óleo essencial extraídos das folhas em modelos de cicatrização de feridas. O estudo foi conduzido com experimentos *in vitro* a partir do cultivo de fibroblastos L929 visando avaliar a estimulação da migração celular e citotoxicidade induzidas pelo extrato. Assim, os resultados mostraram que o extrato não causa toxicidade e ainda possui ação reparadora por estimular a migração das células epiteliais. Além do mais, ocorreu redução na produção de óxido nítrico por macrófagos, sugerindo ação anti-inflamatória por parte deste derivado, provavelmente devido a presença majoritária de sesquiterpenos, como α -humuleno e β -cariofileno.

O trabalho de FIDELIS-DE-OLIVEIRA; APARECIDA-CASTRO; SILVA; DE MELO MORAIS *et al.* (2020) objetivou investigar o efeito do extrato aquoso das folhas de *E. dysenterica* na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial média (PAM) de ratos anestesiados, bem como seu mecanismo de ação. Dois tipos de extratos foram confeccionados para efeito comparativo: um sendo rico e o outro pobre em proantocianidinas. O extrato rico em proantocianidinas gerou efeito hipotensor quando administrado em uma dose de 15 mg/kg, uma vez que foi capaz de reduzir em 33% a PAM que retornou a 84% do seu valor basal 20 minutos após a aplicação. O extrato pobre nesses compostos não apresentou atividade hipotensora diferente da induzida pelo extrato rico, podendo inferir que o efeito hipotensor gerado não é devido as proantocinidinas. No entanto, a diminuição da FC ocorreu apenas na maior dose avaliada pelo estudo (60 mg/kg), cuja aplicação foi letal para os animais. Segundo os autores, a redução da PAM pelos extratos está relacionada a sua ação vascular no bloqueio de canais de cálcio do tipo L e na sinalização das junções mioendoteliais.

Várias são as formas de consumo da cagaita pela população: in natura, como sorvete, geleia, etc. ARAUJO (2019), analisou os benefícios do suco da polpa da cagaita, rico em elagitaninos, como potencial agente hipoglicemiante após as refeições em pacientes com Síndrome Metabólica (SM), uma condição que altera os níveis de glicose sanguínea. Foram avaliados ainda, a metabolização/absorção dos elagitaninos pelo organismo humano, ainda

desconhecidas. Para isso, observou-se se os elagitaninos ingeridos pela dieta oferecida no experimento foram transformados em urolitinas. Duas refeições diferentes, com intervalo de 1 semana entre uma e outra, foram consumidas por 12 voluntários, a fim de avaliar os efeitos glicêmicos. A primeira consistia em 50 g de pão branco e 300 mL de água como controle e a segunda em 50 g de pão branco e 300 mL de suco de cagaita clarificado. A biodisponibilidade das urolitinas foi avaliada na urina, 24 horas, após o consumo de uma única quantidade de 300 mL de suco de cagaita por 16 indivíduos saudáveis e 7 com SM. Os resultados apontaram para uma redução significativa da curva de glicose, insulina, polipeptídeo insulínico dependente da glicose e peptídeo - C. Além disso, observou-se de forma inédita a metabolização dos elagitaninos em urolitinas, tanto nos indivíduos saudáveis quanto naqueles com SM.

8 CONCLUSÃO

Os benefícios proporcionados por plantas medicinais como *A. crassiflora* e *E. dysenterica* vêm sendo amplamente explorados pela medicina complementar e tradicional brasileira ao longo do tempo, no tratamento de diferentes distúrbios. A literatura científica confirma que tais atividades farmacológicas decorrem das diversas classes de compostos bioativos, como flavonoides e terpenos, presentes em seus constituintes botânicos.

Sendo assim, o presente trabalho reuniu artigos sobre as atividades biológicas das espécies *A. crassiflora* e *E. dysenterica* publicados nos últimos seis anos com o intuito de ressaltar a importância dessas espécies como fontes promissoras de moléculas com potencial para serem utilizadas como medicamentos, bem como estimular novas pesquisas acerca do assunto.

Novas moléculas, com potencial uso terapêutico, podem ser identificadas em espécies da flora brasileira. Assim, fica pressuposto a importância de pesquisas que investiguem propriedades biológicas de derivados vegetais, obtidos a partir de plantas popularmente conhecidas como medicinais, bem como identifiquem os compostos bioativos associados a tais atividades. Estes estudos poderão contribuir para a descoberta de novas drogas que possam ser usadas com eficácia e segurança no tratamento de condições patológicas em medicina humana e veterinária.

Vale destacar que nesta revisão bibliográfica, alguns trabalhos indicaram efeitos de toxicidade em derivados vegetais. Isto mostra que preparações medicamentosas de origem

vegetal também podem causar efeitos prejudiciais à saúde do homem e de outros animais. Ademais, reforça a importância dos estudos que avaliam nos derivados vegetais, além dos efeitos biológicos, interessantes sob o aspecto da terapêutica, as ações deletérias ao organismo. Em conjunto, estas informações possibilitarão o uso eficaz e seguro das preparações medicamentosas obtidas utilizam-se compostos ativos isolados ou misturas derivadas de plantas.

REFERÊNCIAS

ABDULKHALEQ, L.; ASSI, M.; ABDULLAH, R.; ZAMRI-SAAD, M. *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary world**, 11, n. 5, p. 627, 2018.

AGGARWAL, B. B.; KOHR, W. J. [34] Human tumor necrosis factor. *In: Methods in enzymology*: Elsevier, 1985. v. 116, p. 448-456.

ALCARAZ, M.; FERRANDIZ, M. Modification of arachidonic metabolism by flavonoids. **Journal of ethnopharmacology**, 21, n. 3, p. 209-229, 1987.

ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A.; COELHO, M. C. O. C.; ANDRADE, L. S. S. *et al.* Tratamento da dor em pequenos animais: classificação, indicações e vias de administração dos analgésicos (revisão de literatura: parte II). **Medicina Veterinária (UFRPE)**, 11, n. 1, p. 29-40, 2017.

ANDREUCCI, V. E. **Acute renal failure: pathophysiology, prevention, and treatment**. Springer Science & Business Media, 2012. 1461328411.

ARAUJO, R. L. d. **Biodisponibilidade dos compostos fenólicos de Eugenia dysenterica DC e efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica de indivíduos portadores de síndrome metabólica e disglucemia**. 2019. -, Universidade de São Paulo.

ARRUDA, H. S.; PEREIRA, G. A.; DE MORAIS, D. R.; EBERLIN, M. N. *et al.* Determination of free, esterified, glycosylated and insoluble-bound phenolics composition in the edible part of araticum fruit (*Annona crassiflora* Mart.) and its by-products by HPLC-ESI-MS/MS. **Food chemistry**, 245, p. 738-749, 2018.

ARRUDA, H. S.; PEREIRA, G. A.; PASTORE, G. M. Optimization of extraction parameters of total phenolics from *Annona crassiflora* Mart.(Araticum) fruits using response surface methodology. **Food Analytical Methods**, 10, n. 1, p. 100-110, 2017.

ARRUDA, H. S.; SILVA, E. K.; PEREIRA, G. A.; ANGOLINI, C. F. F. *et al.* Effects of high-intensity ultrasound process parameters on the phenolic compounds recovery from araticum peel. **Ultrasonics sonochemistry**, 50, p. 82-95, 2019.

ASHTON, C. H. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. **British Journal of anaesthesia**, 83, n. 4, p. 637-649, 1999.

ATZENI, F.; TURIEL, M.; CAPSONI, F.; DORIA, A. *et al.* Autoimmunity and anti-TNF- α agents. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1051, n. 1, p. 559-569, 2005.

BAILEY, J. M. **Prostaglandins, Leukotrienes, Lipoxins, and PAF: Mechanism of Action, Molecular Biology, and Clinical Applications.** Springer Science & Business Media, 2013. 1489907270.

BASBAUM, A. I. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. **Regional anesthesia and pain medicine**, 24, n. 1, p. 59-67, 1999.

BASBAUM, A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, 139, n. 2, p. 267-284, 2009.

BERNHOF, A. A brief review on bioactive compounds in plants. **Bioactive compounds in plants-benefits and risks for man and animals**, 50, p. 11-17, 2010.

BEZERRA, J.; SILVA, I.; FERREIRA, H.; FERRI, P. *et al.* Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. **Fitoterapia**, 73, n. 5, p. 428-430, 2002.

BIAZI, B. I.; ZANETTI, T. A.; BARANOSKI, A.; CORVELONI, A. C. *et al.* Cis-Nerolidol induces endoplasmic reticulum stress and cell death in human hepatocellular carcinoma cells through extensive CYP2C19 and CYP1A2 oxidation. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, 121, n. 4, p. 334-341, 2017.

BOSS, P. A perda ambígua. **Morte na família: sobrevivendo às perdas**, p. 187-198, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRENNAN-OLSEN, S. L.; COOK, S.; LEECH, M.; BOWE, S. J. *et al.* Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries:

analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1. **BMC musculoskeletal disorders**, 18, n. 1, p. 1-12, 2017.

BRITO, M. d.; PEREIRA, E. B. C.; PEREIRA, A. V.; RIBEIRO, J. F. Cagaita: biologia e manejo. **Planaltina, DF: Embrapa Cerrados**, 80, 2003.

BRUHN, J. G.; HELMSTEDT, B. Ethnopharmacology: objectives, principles and perspectives. **Natural products as medicinal agents**, 1981.

BUDOVSKY, A.; YARMOLINSKY, L.; BEN-SHABAT, S. Effect of medicinal plants on wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, 23, n. 2, p. 171-183, 2015.

CALEJA, C.; RIBEIRO, A.; FILOMENA BARREIRO, M.; CFR FERREIRA, I. Phenolic compounds as nutraceuticals or functional food ingredients. **Current pharmaceutical design**, 23, n. 19, p. 2787-2806, 2017.

CALIXTO, J. B.; KASSUYA, C. A.; ANDRÉ, E.; FERREIRA, J. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. **Pharmacology & therapeutics**, 106, n. 2, p. 179-208, 2005.

CASSANO, A.; CONIDI, C.; RUBY-FIGUEROA, R.; CASTRO-MUÑOZ, R. Nanofiltration and tight ultrafiltration membranes for the recovery of polyphenols from agro-food by-products. **International journal of molecular sciences**, 19, n. 2, p. 351, 2018.

CECÍLIO, A. B.; DE FARIA, D. B.; DE CARVALHO OLIVEIRA, P.; CALDAS, S. *et al.* Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. **Journal of ethnopharmacology**, 141, n. 3, p. 975-981, 2012.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, 4, n. 4, p. 299-309, 2003.

CHEN, L.; DENG, H.; CUI, H.; FANG, J. *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, 9, n. 6, p. 7204, 2018.

CHUANG, H.-h.; PRESCOTT, E. D.; KONG, H.; SHIELDS, S. *et al.* Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns (4, 5) P₂-mediated inhibition. **Nature**, 411, n. 6840, p. 957-962, 2001.

CLERICI, M.; CARVALHO-SILVA, L. Nutritional bioactive compounds and technological aspects of minor fruits grown in Brazil. **Food Research International**, 44, n. 7, p. 1658-1670, 2011.

COCHRANE, C. B.; NAIR, P. R.; MELNICK, S. J.; RESEK, A. P. *et al.* Anticancer effects of *Annona glabra* plant extracts in human leukemia cell lines. **Anticancer research**, 28, n. 2A, p. 965-971, 2008.

CODORNIU-HERNÁNDEZ, E.; ROLO-NARANJO, A.; MONTERO-CABRERA, L. A. Theoretical affinity order among flavonoids and amino acid residues: an approach to understand flavonoid–protein interactions. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, 819, n. 1-3, p. 121-129, 2007.

COLEMAN, J. F. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease. : LWW 2010.

CORRÊA, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. 1926.

CORREIA, A. F.; SILVEIRA, D.; FONSECA-BAZZO, Y. M.; MAGALHÃES, P. O. *et al.* Activity of crude extracts from Brazilian cerrado plants against clinically relevant *Candida* species. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 16, n. 1, p. 1-9, 2016.

COSTA, T. R.; FERNANDES, O. F.; SANTOS, S. C.; OLIVEIRA, C. I. M. *et al.* Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. **Journal of ethnopharmacology**, 72, n. 1-2, p. 111-117, 2000.

COTA, L.; VIEIRA, F.; MELO JÚNIOR, A.; BRANDÃO, M. *et al.* Genetic diversity of *Annona crassiflora* (annonaceae) in northern minas gerais state. **Genetics and Molecular Research**, 10, n. 3, p. 2172-2180, 2011.

CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G. Natural products (secondary metabolites). **Biochemistry and molecular biology of plants**, 24, p. 1250-1319, 2000.

CRUZ, G. L.; DA SILVA, A. C. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Verlag nicht ermittelbar, 1979.

CUEVA, C.; SILVA, M.; PINILLOS, I.; BARTOLOMÉ, B. *et al.* Interplay between Dietary Polyphenols and Oral and Gut Microbiota in the Development of Colorectal Cancer. **Nutrients**, 12, n. 3, p. 625, 2020.

DA COSTA OLIVEIRA, C.; DE CARVALHO VELOSO, C.; FERREIRA, R. C. M.; LAGE, G. A. *et al.* Peltatoside isolated from *Annona crassiflora* induces peripheral antinociception by activation of the cannabinoid system. **Planta medica**, 83, n. 03/04, p. 261-267, 2017.

DA COSTA OLIVEIRA, C.; DE MATOS, N. A.; DE CARVALHO VELOSO, C.; LAGE, G. A. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the hydroalcoholic fractions from

the leaves of *Annona crassiflora* Mart. in mice. **Inflammopharmacology**, 27, n. 2, p. 397-408, 2019.

DA SILVA, A. M. L.; GOMES, A. C. G.; DE ANDRADE MARTINS, B. Alterações físico-químicas e estudo enzimático da polpa de araticum (*Annona crassiflora* Mart). **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, 36, n. 4, p. 775-783, 2009.

DA SILVA, M. M. M.; DA SILVA, E. P.; DA SILVA, F. A.; OGANDO, F. I. B. *et al.* Physiological development of cagaita (*Eugenia dysenterica*). **Food chemistry**, 217, p. 74-80, 2017.

DA SILVA, P. R. Avaliação biométrica e físico-química e estudo do perfil químico da *Eugenia dysenterica*. 2021.

DAYANGAN SAYAN, C.; TULMAC, O. B.; KARACA, G.; OZKAN, Z. S. *et al.* Could erythropoietin reduce the ovarian damage of cisplatin in female rats? **Gynecological Endocrinology**, 34, n. 4, p. 309-313, 2018.

DE ALMEIDA-JÚNIOR, E. B.; COLLEVATTI, R. G.; TELLES, M. P. d. C.; CHAVES, L. J. *et al.* Short-distance pollen dispersal in a protogynous Annonaceae tree species from the Brazilian Cerrado. **Plant systematics and evolution**, 304, n. 9, p. 1091-1099, 2018.

DE ARAÚJO, F. F. *et al.* Wild Brazilian species of *Eugenia* genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. **Food Research International**, v. 121, p. 57-72, 1 jul. 2019.

DE CARVALHO, R. B.; DE ALMEIDA, A. A. C.; CAMPELO, N. B.; LELLIS, D. R. O. D. *et al.* Nerolidol and its pharmacological application in treating neurodegenerative diseases: a review. **Recent patents on biotechnology**, 12, n. 3, p. 158-168, 2018.

DE GROOT, H. Reactive oxygen species in tissue injury. **Hepato-gastroenterology**, 41, n. 4, p. 328, 1994.

DE MESQUITA, M.; GRELLIER, P.; MAMBU, L.; DE PAULA, J. *et al.* In vitro antiplasmodial activity of Brazilian Cerrado plants used as traditional remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, 110, n. 1, p. 165-170, 2007.

DE MORAIS CARDOSO, L.; MARTINO, H. S. D.; MOREIRA, A. V. B.; RIBEIRO, S. M. R. *et al.* Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) of the Cerrado of Minas Gerais, Brazil: Physical and chemical characterization, carotenoids and vitamins. **Food Research International**, 44, n. 7, p. 2151-2154, 2011.

DE MOURA, F. B. R.; JUSTINO, A. B.; FERREIRA, B. A.; ESPINDOLA, F. S. *et al.* Pro-fibrogenic and anti-inflammatory potential of a polyphenol-enriched fraction from *annona crassiflora* in skin repair. **Planta medica**, 85, n. 07, p. 570-577, 2019.

DEMLING, R.; KRAMER, G.; HARMS, B. Role of thermal injury-induced hypoproteinemia on fluid flux and protein permeability in burned and nonburned tissue. **Surgery**, 95, n. 2, p. 136-144, 1984.

DE SOUZA, A. M. *et al.* Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *Eugenia* Species - A Review. **Planta Medica**, v. 84, n. 17, p. 1232–1248, 17 jul. 2018.

DENZLINGER, C.; RAPP, S.; HAGMANN, W.; KEPPLER, D. Leukotrienes as mediators in tissue trauma. **Science**, 230, n. 4723, p. 330-332, 1985.

DIEGELMANN, R. F. From the selected works of Robert F. Diegelmann Ph. D. **Front biosci**, 9, p. 283-289, 2004.

DO BRASIL, G. Marolo: uma frutífera nativa do Cerrado. **Boletim Técnico-n. °**, 82, p. 1-17, 2009.

DO NASCIMENTO, K. F.; MOREIRA, F. M. F.; SANTOS, J. A.; KASSUYA, C. A. L. *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. **Journal of ethnopharmacology**, 210, p. 351-358, 2018.

DONADO-PESTANA, C. M.; BELCHIOR, T.; GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) fruit prevent body weight and fat mass gain induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, 77, p. 177-185, 2015.

DOWNEY, G. P.; WORTHEN, G.; HENSON, P.; HYDE, D. Neutrophil sequestration and migration in localized pulmonary inflammation. **Am Rev Respir Dis**, 147, p. 168-176, 1993.

DUBIN, A. E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. **The Journal of clinical investigation**, 120, n. 11, p. 3760-3772, 2010.

DUBNER, R. Spinal dorsal horn plasticity following tissue or nerve injury. **Textbook of pain**, p. 225-242, 1994.

DUDAREVA, N.; PICHERSKY, E. Biochemical and molecular genetic aspects of floral scents. **Plant physiology**, 122, n. 3, p. 627-634, 2000.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia. **Ciência e Cultura**, 55, n. 3, p. 35-36, 2003.

ELSESSER, K.; CEGLA, T. Long-term treatment in chronic noncancer pain: Results of an observational study comparing opioid and nonopioid therapy. **Scandinavian journal of pain**, 17, n. 1, p. 87-98, 2017.

EVERDS, N. E.; SNYDER, P. W.; BAILEY, K. L.; BOLON, B. *et al.* Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. **Toxicologic pathology**, 41, n. 4, p. 560-614, 2013.

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Front Biosci**, 2, n. 1, p. d12-d26, 1997.

FEITOSA, C. M.; DOS REIS BARBOSA, A.; DE MELO, C. H. S.; FREITAS, R. M. *et al.* Antioxidant and anticholinesterase activities of the essential oil of *Eugenia dysenterica* DC. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 11, n. 19, p. 241-249, 2017.

FERRÁNDIZ, M. L.; GIL, B.; SANZ, M. J.; UBEDA, A. *et al.* Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. **Journal of pharmacy and pharmacology**, 48, n. 9, p. 975-980, 1996.

FERRAZ, C. R.; SILVA, D. B.; PRADO, L. C. d. S.; CANABRAVA, H. A. N. *et al.* Antidiarrhoeic effect and dereplication of the aqueous extract of *Annona crassiflora* (Annonaceae). **Natural product research**, 33, n. 4, p. 563-567, 2019.

FERREIRA-NUNES, R.; DA SILVA, S. M. M.; DE SOUZA, P. E. N.; DE OLIVEIRA MAGALHÃES, P. *et al.* Incorporation of *Eugenia dysenterica* extract in microemulsions preserves stability, antioxidant effect and provides enhanced cutaneous permeation. **Journal of Molecular Liquids**, 265, p. 408-415, 2018.

FERRERO-MILIANI, L.; NIELSEN, O.; ANDERSEN, P.; GIRARDIN, S. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. **Clinical & Experimental Immunology**, 147, n. 2, p. 227-235, 2007.

FIDELIS-DE-OLIVEIRA, P.; APARECIDA-CASTRO, S.; SILVA, D. B.; DE MELO MORAIS, I. B. *et al.* Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: The possible underlying mechanisms. **Journal of ethnopharmacology**, 251, p. 112520, 2020.

FORMAGIO, A.; VIEIRA, M.; VOLOBUFF, C.; SILVA, M. *et al.* In vitro biological screening of the anticholinesterase and antiproliferative activities of medicinal plants belonging to Annonaceae. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 48, n. 4, p. 308-315, 2015.

FORMAGIO, A. S.; VIEIRA, M. d. C.; DOS SANTOS, L. A.; CARDOSO, C. A. *et al.* Composition and evaluation of the anti-inflammatory and anticancer activities of the essential oil from *Annona sylvatica* A. St.-Hil. **Journal of medicinal food**, 16, n. 1, p. 20-25, 2013.

FRANCO, R. R. Avaliação da capacidade antioxidante e antiglicante de plantas medicinais e seu potencial de inibição das enzimas digestivas relacionadas ao diabetes mellitus tipo 2. 2018.

FRIESENECKER, B.; TSAI, A. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. **International Journal of Microcirculation**, 15, n. Suppl. 1, p. 17-21, 1995.

FRIESENECKER, B.; TSAI, A.; ALLEGRA, C.; INTAGLIETTA, M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. **Journal of Vascular Research**, 14, n. 1-2, p. 50-55, 1994.

GALHEIGO, M. R. U.; PRADO, L. C. d. S.; MUNDIN, A. M. M.; GOMES, D. O. *et al.* Antidiarrhoeic effect of *Eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae) leaf essential oil. **Natural product research**, 30, n. 10, p. 1182-1185, 2016.

GASCA, C. A.; CASTILLO, W. O.; TAKAHASHI, C. S.; FAGG, C. W. *et al.* Assessment of anti-cholinesterase activity and cytotoxicity of cagaita (*Eugenia dysenterica*) leaves. **Food and Chemical Toxicology**, 109, p. 996-1002, 2017.

GERMOLEC, D. R.; SHIPKOWSKI, K. A.; FRAWLEY, R. P.; EVANS, E. Markers of inflammation. *In: Immunotoxicity Testing*: Springer, 2018. p. 57-79.

GRACE, P. Ischaemia-reperfusion injury. **British Journal of Surgery**, 81, n. 5, p. 637-647, 1994.

GRATTAN, C.; DAWN, G.; GIBBS, S.; FRANCIS, D. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. **Clinical & Experimental Allergy**, 33, n. 3, p. 337-341, 2003.

GUEDES, M. N. S.; RUFINI, J. C. M.; MARQUES, T. R.; MELO, J. O. F. *et al.* Minerals and phenolic compounds of cagaita fruits at different maturation stages (*Eugenia dysenterica*). **Revista Brasileira de Fruticultura**, 39, 2017.

GUO, B.; LAGER, K. M.; HENNINGSON, J. N.; MILLER, L. C. *et al.* Experimental infection of United States swine with a Chinese highly pathogenic strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. **Virology**, 435, n. 2, p. 372-384, 2013.

GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006. 8535216413.

HALLIWELL, B., 1995, **How to characterize an antioxidant: an update**. Portland Press Limited. 73-101.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. Free radicals in biology and medicine. **Acta Cryst**, 73, p. 384-385, 2017.

HARBORNE, J. B. **Introduction to ecological biochemistry**. Academic press, 2014. 008091859X.

HEFTI, F. F.; ROSENTHAL, A.; WALICKE, P. A.; WYATT, S. *et al.* Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. **Trends in pharmacological sciences**, 27, n. 2, p. 85-91, 2006.

HOHMANN, A. G. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. **Chemistry and physics of lipids**, 121, n. 1-2, p. 173-190, 2002.

HONN, K. V.; MARNETT, L. J.; NIGAM, S.; JONES, R. L. *et al.* **Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury 3**. Springer Science & Business Media, 2013. 1489918132.

HSIEH, F. H. Primer to the immune response. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, 113, n. 3, p. 333, 2014.

HUGHES, S. D.; KETHEESAN, N.; HALEAGRAHARA, N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis. **Critical reviews in food science and nutrition**, 57, n. 17, p. 3601-3613, 2017.

IWASHINA, T. Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales. **Bull Natl Mus Nat Sci**, 39, p. 25-51, 2013.

JOHNSON, M. H. **Essential reproduction**. John Wiley & Sons, 2018. 1119246393.

JORGE, N.; MORENO, D. M.; BERTANHA, B. J. Eugenia dysenterica DC: actividad antioxidante, perfil de ácidos grasos y determinación de tocoferoles. **Revista chilena de nutrición**, 37, n. 2, p. 208-214, 2010.

JUSTINO, A. B.; BARBOSA, M. F.; NEVES, T. V.; SILVA, H. C. G. *et al.* Stephalagine, an aporphine alkaloid from Annona crassiflora fruit peel, induces antinociceptive effects by TRPA1 and TRPV1 channels modulation in mice. **Bioorganic chemistry**, 96, p. 103562, 2020.

JUSTINO, A. B.; COSTA, M. S.; SARAIVA, A. L.; SILVA, P. H. *et al.* Protective effects of a polyphenol-enriched fraction of the fruit peel of Annona crassiflora Mart. on acute and persistent inflammatory pain. **Inflammopharmacology**, p. 1-13, 2019.

JUSTINO, A. B.; FLORENTINO, R. M.; FRANÇA, A.; ANTONIO FILHO, C. *et al.* Alkaloid and acetogenin-rich fraction from Annona crassiflora fruit peel inhibits proliferation and migration of human liver cancer HepG2 cells. **bioRxiv**, 2021.

JUSTINO, A. B.; FRANCO, R. R.; SILVA, H. C.; SARAIVA, A. L. *et al.* B procyanidins of Annona crassiflora fruit peel inhibited glycation, lipid peroxidation and protein-bound carbonyls, with protective effects on glycated catalase. **Scientific Reports**, 9, n. 1, p. 1-15, 2019.

JUSTINO, A. B.; PEREIRA, M. N.; PEIXOTO, L. G.; VILELA, D. D. *et al.* Hepatoprotective properties of a polyphenol-enriched fraction from Annona crassiflora Mart. fruit peel against diabetes-induced oxidative and nitrosative stress. **Journal of agricultural and food chemistry**, 65, n. 22, p. 4428-4438, 2017.

JUSTINO, A. B.; PEREIRA, M. N.; VILELA, D. D.; PEIXOTO, L. G. *et al.* Peel of araticum fruit (Annona crassiflora Mart.) as a source of antioxidant compounds with α -amylase, α -glucosidase and glycation inhibitory activities. **Bioorganic chemistry**, 69, p. 167-182, 2016.

KIM, H. K.; CHEON, B. S.; KIM, Y. H.; KIM, S. Y. *et al.* Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure–activity relationships. **Biochemical pharmacology**, 58, n. 5, p. 759-765, 1999.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of veterinary science**, 13, n. 1, 2008.

KUMAR, K. H.; ELAVARASI, P. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical and Research Insights**, 3, n. 3, p. 87-90, 2016.

KUMAR, V.; MITCHELL, R. N. **Robbins e Cotran: fundamentos de patologia**. Elsevier Brasil, 2006. 853521836X.

LAGE, G. A.; MEDEIROS, F. d. S.; FURTADO, W. d. L.; TAKAHASHI, J. A. *et al.* The first report on flavonoid isolation from *Annona crassiflora* Mart. **Natural product research**, 28, n. 11, p. 808-811, 2014.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

LATIMER, K. S.; MAHAFFEY, E. A.; PRASSE, K. W. **Veterinary laboratory medicine: clinical pathology**. Iowa State Press, 2003. 0813820707.

LAWSON, S. N.; FANG, X.; DJOUHRI, L. Nociceptor subtypes and their incidence in rat lumbar dorsal root ganglia (DRGs): focussing on C-polymodal nociceptors, A β -nociceptors, moderate pressure receptors and their receptive field depths. **Current opinion in physiology**, 11, p. 125-146, 2019.

LEMOS, S.; AMBIEL, C. R. < b> Dor em Pediatria: Fisiopatologia, Avaliação e Tratamento. **Saúde e Pesquisa ISSN 2176-9206**, 3, n. 3, 2010.

LI, C.; SCHLUESENER, H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. **Critical reviews in food science and nutrition**, 57, n. 3, p. 613-631, 2017.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinics in dermatology**, 25, n. 1, p. 9-18, 2007.

LIEW, F. Y. The role of innate cytokines in inflammatory response. **Immunology letters**, 85, n. 2, p. 131-134, 2003.

LIMA, T.; SILVA, O.; SILVA, L.; ROCHA, T. *et al.* In vivo effects of cagaita (*Eugenia dysenterica*, DC.) leaf extracts on diarrhea treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2011, 2010.

LORENZI, H.; MATOS, F. Plantas medicinais brasileiras: nativas e exóticas. **Nova Odessa, São Paulo, Brazil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda**, 2002.

LUSTER, A. D. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New England Journal of Medicine**, 338, n. 7, p. 436-445, 1998.

LUZIA, D. M.; JORGE, N. Bioactive substance contents and antioxidant capacity of the lipid fraction of *Annona crassiflora* Mart. seeds. **Industrial Crops and Products**, 42, p. 231-235, 2013.

MACHADO, A. R. T.; FERREIRA, S. R.; DA SILVA MEDEIROS, F.; FUJIWARA, R. T. *et al.* Nematicidal activity of *Annona crassiflora* leaf extract on *Caenorhabditis elegans*. **Parasites & vectors**, 8, n. 1, p. 113, 2015.

MAK, T. W.; SAUNDERS, M. E.; JETT, B. D. **Primer to the immune response**. Newnes, 2013. 012385461X.

MARTINOTTO, C.; PAIVA, R.; SOARES, F.; SANTOS, B. *et al.* Cagaiteira (*Eugenia dysenterica* DC.). **Boletim Técnico**, n. 78, p. 1-21, 2008.

MAZUTTI DA SILVA, S. M.; REZENDE COSTA, C. R.; MARTINS GELFUSO, G.; SILVA GUERRA, E. N. *et al.* Wound healing effect of essential oil extracted from *eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae) leaves. **Molecules**, 24, n. 1, p. 2, 2019.

MCMAHON, S. B. Inflammatory mediators and modulators of pain. **Wall and Melzack's textbook of Pain**, p. 49-72, 2005.

MEANS, R. J.; KRANTZ, S. B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease [see comments]. 1992.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, 140, n. 6, p. 771-776, 2010.

MESQUITA, M. L. d.; DESRIVOT, J.; FOURNET, A.; PAULA, J. E. d. *et al.* Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 100, n. 7, p. 783-787, 2005.

MEYER, R. A. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. **Wall and Melzack's textbook of pain**, 2006.

MIDDLETON, E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. **Flavonoids in the living system**, p. 175-182, 1998.

NAGARAJA, S.; WALLQVIST, A.; REIFMAN, J.; MITROPHANOV, A. Y. Computational approach to characterize causative factors and molecular indicators of chronic wound inflammation. **The Journal of Immunology**, 192, n. 4, p. 1824-1834, 2014.

NAIDU, P. S.; SINGH, A.; KULKARNI, S. K. D 2-dopamine receptor and α 2, adrenoreceptor-mediated analgesic response of quercetin. 2003.

NELSON, H. S.; DAVIES, D. E.; WICKS, J.; POWELL, R. M. *et al.* Airway remodeling in asthma: new insights. **Journal of allergy and clinical immunology**, 111, n. 2, p. 215-225, 2003.

NEWTON, R. F.; ROBERTS, S. M. **Prostaglandins and Thromboxanes: Butterworths Monographs in Chemistry**. Butterworth-Heinemann, 2016. 1483161099.

NIGAM, S.; PACE-ASCIAK, C. R. **Lipoxygenases and Their Metabolites: Biological Functions**. Springer Science & Business Media, 2012. 1461548616.

NIJVELDT, R. J.; VAN NOOD, E.; VAN HOORN, D. E.; BOELEN, P. G. *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **The American journal of clinical nutrition**, 74, n. 4, p. 418-425, 2001.

OLIANI, J.; SIQUEIRA, C. A. T.; SARTORATTO, A.; QUEIROGA, C. L. *et al.* Chemical composition and in vitro antiprotozoal activity of the volatile oil from leaves of *Annona crassiflora* Mart.(Annonaceae). **Pharmacologyonline**, 2013.

OLIVEIRA, D. C.; KANEKO, T. M.; YOUNG, M. C. M.; MURAKAMI, C. *et al.* Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Eugenia Dysenterica* DC essential oil. **Emerg Sci J**, 2, p. 410-416, 2018.

OTERO, P. E.; SANABRIA, M. F.; DIAZ, R. F.; CAMIGNOTTO, L. O. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. Interbook, 2005. 8589450031.

PACHER, P.; BÁTKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacological reviews**, 58, n. 3, p. 389-462, 2006.

PANCHE, A.; DIWAN, A.; CHANDRA, S. Flavonoids: an overview. **Journal of nutritional science**, 5, 2016.

PEET, A. **Marks' basic medical biochemistry**. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 160831572X.

PEREIRA, G. A.; MOLINA, G.; ARRUDA, H. S.; PASTORE, G. M. Optimizing the Homogenizer-Assisted Extraction (HAE) of Total Phenolic Compounds from Banana Peel. **Journal of Food Process Engineering**, 40, n. 3, p. e12438, 2017.

PEREIRA, M. N.; JUSTINO, A. B.; MARTINS, M. M.; PEIXOTO, L. G. *et al.* Stephalagine, an alkaloid with pancreatic lipase inhibitory activity isolated from the fruit peel of *Annona crassiflora* Mart. **Industrial Crops and Products**, 97, p. 324-329, 2017.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, 6, n. 11, p. 1, 2012.

PIMENTA, A. C.; REGO, S. S.; ZUFFELLATO-RIBAS, K. C.; NOGUEIRA, A. C. *et al.* Morphological characterization of fruits, seeds and seedlings of araticum plant (*Annona crassiflora* Mart-Annonaceae). **Journal of Seed Science**, 35, n. 4, p. 524-531, 2013.

PIMENTA, L.; MENDONÇA, D.; PRETTI, D.; CRUZ, B. *et al.* Evaluation of in-vivo antitumor activity of *Annona crassiflora* wood extract. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, 3, n. 3, p. 270-273, 2011.

PIMENTA, L. P. S.; GARCIA, G. M.; GONÇALVES, S. G. d. V.; DIONÍSIO, B. L. *et al.* In vivo antimalarial efficacy of acetogenins, alkaloids and flavonoids enriched fractions from *Annona crassiflora* Mart. **Natural product research**, 28, n. 16, p. 1254-1259, 2014.

PIOMELLI, D. **Arachidonic acid in cell signaling**. Springer Science & Business Media, 2013. 3662058073.

PRABHU, V. V.; SATHYAMURTHY, D.; RAMASAMY, A.; DAS, S. *et al.* Evaluation of protective effects of diosmin (a citrus flavonoid) in chemical-induced urolithiasis in experimental rats. **Pharmaceutical biology**, 54, n. 9, p. 1513-1521, 2016.

PRADO, L. C. d. S. Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato aquoso das folhas de *Eugenia dysenterica* DC. e *Campomanesia pubescens* O. Berg. 2013.

PRADO, L. G.; ARRUDA, H. S.; ARAUJO, N. M. P.; DE OLIVEIRA BRAGA, L. E. *et al.* Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum (*Annona crassiflora* Mart.) peel and seed. **Food research international**, 133, p. 109168, 2020.

PRATA, M.; CHARLIE-SILVA, I.; GOMES, J.; BARRA, A. *et al.* Anti-inflammatory and immune properties of the peltatoside, isolated from the leaves of *Annona crassiflora* Mart., in a new experimental model zebrafish. **Fish & shellfish immunology**, 101, p. 234-243, 2020.

PRATO, V.; TABERNER, F. J.; HOCKLEY, J. R.; CALLEJO, G. *et al.* Functional and molecular characterization of mechanoinensitive “silent” nociceptors. **Cell reports**, 21, n. 11, p. 3102-3115, 2017.

QUINTANS, J. S.; ANTONIOLLI, Â. R.; ALMEIDA, J. R.; SANTANA-FILHO, V. J. *et al.* Natural products evaluated in neuropathic pain models-a systematic review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, 114, n. 6, p. 442-450, 2014.

REES, D.; MONKHOUSE, J.; CAMBRIDGE, D.; MONCADA, S. Nitric oxide and the haemodynamic profile of endotoxin shock in the conscious mouse. **British journal of pharmacology**, 124, n. 3, p. 540-546, 1998.

RIBEIRO, E. M. G. **Atividade antioxidante e polifenóis totais do fruto de cagaita (Eugenia dysenterica DC) com e sem casca**. 2011. -, Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RIBEIRO, J.; BRITO, M.; JUNIOR, E.; FONSECA, C. Araticum (Série Frutas Nativas, 12). **FUNEP. Jaboticabal**, 2000.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. **Zeitschrift für Rheumatologie**, 60, n. 6, p. 404-415, 2001.

RITTNER, H. L.; MACHELSKA, H.; STEIN, C. Immune system, pain and analgesia. 2008.

ROCHA, A. P. C.; KRAYCHETE, D. C.; LEMONICA, L.; CARVALHO, L. R. d. *et al.* Dolor: aspectos actuales de la sensibilización periférica y central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 57, n. 1, p. 94-105, 2007.

ROCHA, M. S.; FIGUEIREDO, R. W. d.; ARAÚJO, M. A. d. M.; MOREIRA-ARAÚJO, R. S. d. R. Caracterização físico-química e atividade antioxidante (in vitro) de frutos do cerrado piauiense. **Revista Brasileira de Fruticultura**, 35, p. 933-941, 2013.

ROCHA, R. S.; KASSUYA, C. A. L.; FORMAGIO, A. S. N.; MAURO, M. d. O. *et al.* Analysis of the anti-inflammatory and chemopreventive potential and description of the antimutagenic mode of action of the Annona crassiflora methanolic extract. **Pharmaceutical biology**, 54, n. 1, p. 35-47, 2016.

ROESLER, R. Effect of extracts from araticum (Annona crassiflora) on CCl4-induced liver damage in rats. **Food Science and Technology**, 31, n. 1, p. 93-100, 2011.

ROESLER, R.; CATHARINO, R. R.; MALTA, L. G.; EBERLIN, M. N. *et al.* Antioxidant activity of Annona crassiflora: Characterization of major components by electrospray ionization mass spectrometry. **Food Chemistry**, 104, n. 3, p. 1048-1054, 2007.

ROESLER, R.; LORENCINI, M.; PASTORE, G. Brazilian cerrado antioxidant sources: cytotoxicity and phototoxicity in vitro. **Food Science and Technology**, 30, n. 3, p. 814-821, 2010.

ROESLER, R.; MALTA, L. G.; CARRASCO, L. C.; HOLANDA, R. B. *et al.* Atividade antioxidante de frutas do cerrado. **Food Science and Technology**, 27, n. 1, p. 53-60, 2007.

ROESLER, R.; MALTA, L. G.; CARRASCO, L. C.; PASTORE, G. Evaluation of the antioxidant properties of the Brazilian Cerrado fruit *Annona crassiflora* (Araticum). **Journal of Food Science**, 71, n. 2, p. C102-C107, 2006.

SANTOS, L. P.; BOAVENTURA, M. D.; BRAGA DE OLIVEIRA, A.; CASSADY, J. M. Grossamide and N-trans-caffeoyltyramine from *Annona crassiflora* seeds. **Planta medica**, 62, n. 1, 1996.

SCHAIBLE, H.-G.; RICHTER, F. Pathophysiology of pain. **Langenbeck's archives of surgery**, 389, n. 4, p. 237-243, 2004.

SCHAIBLE, H. Pathophysiology of pain. **Der Orthopade**, 36, n. 1, p. 8, 10-12, 14, 2007.

SCHWAN, R. F.; MENDONÇA, A. T.; DA SILVA JR, J. J.; RODRIGUES, V. *et al.* Microbiology and physiology of cachaça (aguardente) fermentations. **Antonie van Leeuwenhoek**, 79, n. 1, p. 89, 2001.

SERAFINI, M.; PELUSO, I.; RAGUZZINI, A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. **Proceedings of the Nutrition Society**, 69, n. 3, p. 273-278, 2010.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SHRINIVASAN, M.; SKARIYACHAN, S.; APARNA, V.; KOLTE, V. R. Homology modelling of CB1 receptor and selection of potential inhibitor against Obesity. **Bioinformatics**, 8, n. 11, p. 523, 2012.

SILVA, E. P. d.; BOAS, V.; DE BARROS, E. V.; XISTO, A. L. P. R. Characterization and development of marolo (*Annona crassiflora*, Mart.). **Food Science and Technology**, 33, n. 4, p. 666-675, 2013.

SILVA, J. J. d.; CERDEIRA, C. D.; CHAVASCO, J. M.; CINTRA, A. B. P. *et al.* In vitro screening antibacterial activity of *Bidens pilosa* Linne and *Annona crassiflora* Mart. against oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) from the aerial environment at the dental clinic. **Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 56, n. 4, p. 333-340, 2014.

SILVA, R. S. M.; CHAVES, L. J.; NAVES, R. V. Caracterização de frutos e árvores de cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) no sudeste do Estado de Goiás, Brasil. **Revista Brasileira de Fruticultura**, 23, p. 330-334, 2001.

SILVA, V. A.; ALVES, A. L. V.; ROSA, M. N.; SILVA, L. R. *et al.* Hexane partition from *Annona crassiflora* Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines. **Investigational new drugs**, 37, n. 4, p. 602-615, 2019.

SILVA, Y.; SILVA, L.; OLIVEIRA, M.; PESSOA, T. Os Fitoterápicos na Atenção Básica: Atividade do PET-Saúde com Portadores de Doenças Crônicas não Transmissíveis. **Revista brasileira de Ciências da Saúde**, 18, n. Sup 2, p. 157-162, 2014.

SIRENA, J.; FLACH, A.; DA COSTA, L.; SILVA, C. *et al.* Chemical composition of the essential oil from *Annona crassiflora*. **Chemistry of Natural Compounds**, 50, n. 3, p. 543-544, 2014.

SNIDER, W. D.; MCMAHON, S. B. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. **Neuron**, 20, n. 4, p. 629-632, 1998.

SOBEH, M. *et al.* Chemical profiling of secondary metabolites of *Eugenia uniflora* and their antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: A comprehensive approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 240, p. 111939, 10 ago. 2019.

SOBRAL - SOUZA, C. E. *et al.* Phytotoxicity reduction of the mercury chloride effect by natural products from *Eugenia jambolana* Lam.: A new strategy against the toxic metal pollution. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 170, p. 461-467, abr. 2019.

SONNENBERG, G. F.; ARTIS, D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. **Nature medicine**, 21, n. 7, p. 698, 2015.

SOOMRO, S.; MESAİK, M. A.; SHAHEEN, F.; KHAN, N. *et al.* Inhibitory Effects of Myrtucommuacetalone 1 (MCA-1) from *Myrtus Communis* on Inflammatory Response in Mouse Macrophages. **Molecules**, 25, n. 1, p. 13, 2020.

SOUZA, E. R. B. d.; NAVES, R. V.; BORGES, J. D.; VERA, R. *et al.* Fenologia de cagaiteira (*Eugenia dysenterica* DC.) no Estado de Goiás. **Revista Brasileira de Fruticultura**, 30, n. 4, p. 1009-1014, 2008.

SOUZA, J. B. d. Poderia a atividade física induzir analgesia em pacientes com dor crônica? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 15, n. 2, p. 145-150, 2009.

SPLETTSTOESSER, W. D.; SCHUFF-WERNER, P. Oxidative stress in phagocytes—“the enemy within”. **Microscopy research and technique**, 57, n. 6, p. 441-455, 2002.

SULEIMAN, M. M.; DZENDA, T.; SANI, C. Antidiarrhoeal activity of the methanol stem-bark extract of *Annona senegalensis* Pers.(Annonaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, 116, n. 1, p. 125-130, 2008.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. Secondary metabolites and plant defense. **Plant physiology**, 4, p. 315-344, 2006.

TAKAHASHI, J. A.; PEREIRA, C. R.; PIMENTA, L. P.; BOAVENTURA, M. A. D. *et al.* Antibacterial activity of eight Brazilian Annonaceae plants. **Natural Product Research**, 20, n. 1, p. 21-26, 2006.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, 140, n. 6, p. 805-820, 2010.

TAVARES DE CARVALHO, R.; PARSONS, H. A. Manual de cuidados paliativos ANCP: ampliado e atualizado. **Sao Paulo, Brazi: Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP)**, 2012.

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **NETO, OA, ISSY. AM. Dor: Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed**, p. 205-226, 2009.

THOMAZ, D. V.; PEIXOTO, L. F.; DE OLIVEIRA, T. S.; FAJEMIROYE, J. O. *et al.* Antioxidant and neuroprotective properties of *Eugenia dysenterica* leaves. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2018, 2018.

TRACEY JR, W. D. Nociception. **Current Biology**, 27, n. 4, p. R129-R133, 2017.

TROUVIN, A.-P.; PERROT, S. New concepts of pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 33, n. 3, p. 101415, 2019.

VAN HECKE, O.; TORRANCE, N.; SMITH, B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. **British journal of anaesthesia**, 111, n. 1, p. 13-18, 2013.

VASCO, C.; RUALES, J.; KAMAL-ELDIN, A. Total phenolic compounds and antioxidant capacities of major fruits from Ecuador. **Food chemistry**, 111, n. 4, p. 816-823, 2008.

VIEIRA, P. M.; VERONEZI, E.; SILVA, C. R.; CHEN-CHEN, L. Detection of genotoxic, cytotoxic, and protective activities of *Eugenia dysenterica* DC.(Myrtaceae) in mice. **Journal of Medicinal Food**, 15, n. 6, p. 563-567, 2012.

VILAR, J.; FERRI, P.; CHEN-CHEN, L. Genotoxicity investigation of araticum (*Annona crassiflora* Mart., 1841, Annonaceae) using SOS-Inductest and Ames test. **Brazilian Journal of Biology**, 71, n. 1, p. 197-202, 2011.

VILAR, J. B.; FERREIRA, F. L.; FERRI, P. H.; GUILLO, L. A. *et al.* Assessment of the mutagenic, antimutagenic and cytotoxic activities of ethanolic extract of araticum (*Annona crassiflora* Mart. 1841) by micronucleus test in mice. **Brazilian Journal of Biology**, 68, n. 1, p. 141-147, 2008.

VITEK, R. *et al.* Chemical constituents and antileukemic activity of *Eugenia dysenterica*. **Natural Product Research**, v. 31, n. 16, p. 1930–1934, 18 ago. 2017.

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A.; WEBER, G. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. **Embrapa Clima Temperado-Documents (INFOTECA-E)**, 2010.

WALKER, J.; HOHMANN, A. G. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *In: Cannabinoids*: Springer, 2005. p. 509-554.

WEYRICH, A. S.; ZIMMERMAN, G. A. Platelets: signaling cells in the immune continuum. **Trends in immunology**, 25, n. 9, p. 489-495, 2004.

WILLAIN FILHO, A.; CECHINEL FILHO, V.; OLINGER, L.; DE SOUZA, M. M. Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. **Archives of pharmacal research**, 31, n. 6, p. 713-721, 2008.

WILLCOX, M. D. Is there a role for inflammation in contact lens discomfort? **Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice**, 43, n. 1, p. 5-16, 2017.

ZHAO, R.; LIANG, H.; CLARKE, E.; JACKSON, C. *et al.* Inflammation in chronic wounds. **International journal of molecular sciences**, 17, n. 12, p. 2085, 2016.

ZHOU, Y.; HONG, Y.; HUANG, H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway. **Kidney and Blood Pressure Research**, 41, n. 6, p. 901-910, 2016.

ZUCCHI, M. I.; BRONDANI, R. P. V.; PINHEIRO, J. B.; CHAVES, L. J. *et al.* Genetic structure and gene flow in *Eugenia dysenterica* DC in the Brazilian Cerrado utilizing SSR markers. **Genetics and Molecular Biology**, 26, p. 449-457, 2003.