

## Atividade anti-inflamatória e analgésica do ácido poliáltico em modelo animal

**Autores: Nathália Del Vecchio França Barbosa<sup>1</sup>, Karina Furlani Zoccal<sup>2</sup>**

**Colaboradores: Vanessa Leiria Campo<sup>3</sup>, Cristiane Tefé-Silva<sup>4</sup>**

**<sup>1,2,3,4</sup>Centro Universitário Barão de Mauá**

<sup>1</sup>delvecchionathalia@gmail.com – Medicina, <sup>2</sup>karina.zoccal@baraodemaua.br

### Resumo

O Reino Vegetal desempenha um papel crucial na provisão de metabólitos secundários bioativos, que são uma importante fonte de compostos com potencial farmacológico. Um exemplo é o óleo-resina, extraído de espécies de *Copaifera*, conhecido como “copaíba”. Este estudo visa investigar os efeitos do ácido poliáltico, componente do óleo de copaíba, na resposta inflamatória e na analgesia em experimentos com camundongos. Os resultados demonstraram que o ácido aumentou o limiar de dor nos animais, sugerindo atividade analgésica. Além disso, também mostrou reduzir o recrutamento de leucócitos e neutrófilos, bem como a produção de mediadores inflamatórios, indicando uma possível ação anti-inflamatória. Esses achados sugerem potencial terapêutico do óleo de copaíba. No entanto, são necessárias investigações adicionais para elucidar os mecanismos de ação e sua aplicabilidade clínica potencial.

### Introdução

O Reino Vegetal contribui de forma significativa para o fornecimento de metabólitos secundários biologicamente ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para a síntese de muitos fármacos (PINTO *et al.*, 2002; VARANDA, 2006). Os metabólitos secundários biologicamente ativos obtidos a partir de vegetais com a finalidade para o desenvolvimento de fármacos têm se destacado pela singularidade das moléculas e na descoberta de diversos mecanismos de ação, como no caso de antitumorais, anti-inflamatórios, anti-helmínticos, entre outros (VARANDA, 2006).

A composição química do óleo-resina é constituída principalmente por sesquiterpenos  $\beta$ -cariofileno,  $\alpha$ -copaeno,  $\beta$ -elemeno,  $\alpha$ -humuleno, germacreno e diterpenos (ácido caurenico, ácido poliáltico e ácido copálico) (LIMA *et al.*, 2021). Esses principais compostos são encontrados nas espécies do gênero *Copaifera* spp., conhecidas popularmente como “copaíba”, tendo mais de vinte

espécies catalogadas em território brasileiro, sendo encontradas com maior frequência nas regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil (NOGUEIRA, 2012; MASSON *et al.*, 2013). O óleo é retirado por meio de cortes nas cascas do caule da copaibeira (LIMA *et al.*, 2021) e tem-se estudado as suas atividades antibacteriana (BARDAJÍ *et al.*, 2016; BARBOSA *et al.*, 2019; GOMES DA SILVA *et al.*, 2012; PIERI *et al.*, 2012), anti-inflamatória (MASSON *et al.*, 2013; BECKER *et al.*, 2020, SIMARO *et al.*, 2021; GHIZONI *et al.*, 2017) anti-parasitária (BORGES *et al.*, 2016) e cicatrizante (MASSON *et al.*, 2013; ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

A inflamação é um processo biológico complexo e autorregulado que inclui alterações vasculares, componentes celulares e liberação de mediadores inflamatórios (ABBAS & LICHTMAN, 2003). No entanto, a presença de estímulos persistentes pode acarretar a continuidade dos mecanismos inflamatórios, resultando em um processo crônico (CRUVINEL *et al.*, 2010; CAMPOS *et al.*, 2007). A sinalização decorrente da ativação de fatores de transcrição como, NF- $\kappa$ B, após o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a danos (DAMPs), pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) em células do sistema imune (YANG *et al.*, 2013, MURRAY AND WYNN, 2011, O'NEILL AND BOWIE, 2007); induz a produção de mediadores lipídicos, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão (AKIRA *et al.*, 2006, IWASAKI AND MEDZHITOV, 2004, LIN *et al.*, 2013). Dados da literatura demonstraram que o óleo-resina, principalmente o composto ácido poliáltico e seus derivados, apresentaram atividade anti-inflamatória por meio da inibição de mediadores pró-inflamatórios correlacionados à produção de prostanoídes e pela redução da síntese de óxido nítrico (LIMA *et al.*, 2021).

Dados do nosso grupo demonstraram que o extrato hidroalcolico de *Arctium lappa* apresenta potencial anti-inflamatório pela diminuição de recrutamento celular e produção de citocinas inflamatórias (NASCIMENTO *et al.*, 2018;

NASCIMENTO *et al.*, 2019). Além disso, recentemente, demonstramos que o composto ácido ferúlico, isolado da própolis verde da espécie *Baccharis dracunculifolia*, apresenta diminuição no recrutamento de neutrófilos e produção de citocinas inflamatórias quando comparado aos animais que receberam apenas o estímulo inflamatório (VIGO *et al.*, 2022). Apesar da crescente investigação com produtos naturais para efeitos de tratamento de inúmeras doenças (CAMPOS *et al.*, 2016; MARCUCCI, *et al.*, 2001), até o momento, nada se sabe sobre o potencial de bioativos derivados do óleo de copaíba frente a inflamação aguda e atividade analgésica em modelo animal.

## Objetivos

Neste trabalho, temos como objetivo investigar a atividade anti-inflamatória do composto ácido poliáltico, isolado do óleo de copaíba, proveniente do gênero *Copaifera*, frente ao estímulo inflamatório, lipopolissacarídeo (LPS), e a atividade analgésica do composto.

## Materiais e Métodos

### Animais

Para a avaliar a atividade analgésica e anti-inflamatória do composto, foram utilizados camundongos adultos (25-29g), da linhagem Balb/c provenientes do Biotério do Centro Universitário Barão de Mauá de Ribeirão Preto (CBM). Os camundongos foram mantidos com livre acesso a água e alimento. Todos os procedimentos foram executados de acordo com as normas éticas estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Número do Protocolo: 479/23).

### Isolamento e preparo do ácido poliáltico

O composto ácido poliáltico (AcP), isolado do óleo de copaíba, proveniente do gênero *Copaifera*, foi identificado na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, São Paulo e cedido pela Profa Dra Vanessa L. Campo.

### Teste Hot Plate

O método utilizado para avaliar a atividade analgésica foi o teste *Hot plate*. Esse teste consiste em colocar os animais sobre uma placa quente ( $55^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ) e observar quanto tempo levam para manifestar uma resposta (lamber ou saltar).

Para isso, 12 camundongos foram divididos aleatoriamente em três grupos ( $n = 4$ ), conforme descrito abaixo:

Grupo 1: controle negativo, administração por via intraperitoneal (i.p.) com tampão fosfato salino (PBS); Grupo 2: os animais receberam pela via i.p. a dose de 100 mg/kg AcP; Grupo 3: os animais receberam pela via i.p. a dose de 200 mg/kg AcP.

O tempo de resposta (tempo de reação) foi registrado após 5, 30 e 60 minutos, utilizando o Hot plate, após o tratamento com o composto AcP. O tempo de reação foi definido como o intervalo desde o momento em que o animal alcançou a placa quente até o momento em que lambeu o pé ou saltou.

### Método Air Pouch

Para a avaliação da atividade anti-inflamatória, foi realizado o método *air pouch* (FRONZA *et al.*, 2016). Esse modelo consiste na formação de uma cavidade artificial no dorso dos animais por meio de injeção subcutânea de 3 mL de ar estéril com uma agulha 25 G através de um filtro estéril (Millex GV 0.22  $\mu\text{m}$ —Merck Millipore Ltd, Tullagreen, IRL). Para isso, os animais foram previamente anestesiados via i.p. com xilazina (15 mg/kg) e quetamina (80 mg/kg). O dia da injeção foi considerado como o primeiro dia. Três dias após, foi injetado mais 3 mL de ar estéril. No sexto dia após a primeira inoculação de ar, os animais receberam 500  $\mu\text{L}$  de PBS ou lipopolissacarídeo (LPS) dentro do *air pouch* (FRONZA *et al.*, 2016). O LPS representa um elemento presente na estrutura da parede bacteriana de bactérias gram-negativas, com a capacidade de desencadear reações inflamatórias associadas à liberação de citocinas mediada por este composto (LOPPNOW *et al.*, 1990). Após 1 hora, um grupo de animais foi tratado ou não com o composto isolado. Controles receberam apenas PBS estéril. Após 4 horas da inoculação do composto isolado, os animais foram eutanasiados. Após a eutanásia dos animais, 3 mL de PBS estéril foram injetados dentro da bolha, sendo massageada suavemente. O Lavado da Cavidade (LC) foi coletado individualmente e conservado em gelo. Para contagem do número total de células presentes no LC, foram retiradas 20  $\mu\text{L}$  de cada amostra, que foram diluídas em 380  $\mu\text{L}$  de solução de Turk. A contagem total foi realizada em Câmara de Neubauer, e a contagem diferencial foi feita pela coloração por Panótico.

### Quantificação de citocinas

Os sobrenadantes da cavidade de ar foram utilizados para avaliação de produção das citocinas da interleucina (IL)-6 e IL-10 (R&D). As

concentrações foram determinadas empregando anticorpos de captura, citocinas/quimiocinas-padrão e anticorpos conjugados à biotina e amplificados com estrepto-avidina-peroxidase. Como substrato utilizou-se tetrametilbenzidina (TMB) e a reação foi bloqueada adicionando ácido sulfúrico 1M (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) aos poços. A leitura das amostras foi feita em filtro de 450 nm. As concentrações de citocinas foram determinadas utilizando uma curva padrão criada com a citocina recombinante adequada (expressos em pg/mL).

### Quantificação de óxido nítrico e proteína total

A detecção de óxido nítrico (NO) no sobrenadante foi avaliada indiretamente pela quantificação de nitrito através do método de Griess (GREEN *et al.*, 1981), empregando filtro de 540 nm. O extravasamento de proteínas foi avaliado pelo sobrenadante livre de células por meio do método de Bradford, empregando “kit” comercial (Pierce, Rockford, USA), conforme especificações do fabricante.

### Análise Estatística

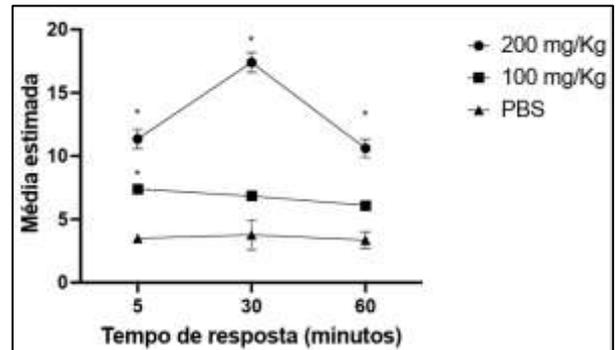
Os resultados obtidos nos diferentes experimentos foram analisados por teste ANOVA seguido do pós-teste de comparações Múltiplas de Newman-Keuls. Para comparação entre duas amostras não pareadas, será utilizado o test *t*-Student. A significância estatística será considerada para valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados e Discussão

### Os sinais da dor são suprimidos pela ação do composto AcP em modelo murino

O composto AcP na dose de 100 mg/kg e 200 mg/kg aumentou significativamente o tempo de resposta dos camundongos à placa quente em comparação ao controle (PBS). O pico de resposta foi registrado com 30 minutos da administração i.p. do tratamento com o AcP (Fig. 1). Estudos com outros compostos, como o extrato *Prosopis chilensis*, demonstraram o efeito inibitório do extrato no intervalo de 30 minutos a duas horas para ser iniciado (MUZAMMIL *et al.*, 2023), tal efeito é comparável ao tempo máximo de resposta analgésica para os camundongos tratados com AcP na dose de 200 mg/kg (Fig. 1). No entanto, mais pesquisas são necessárias para explicar se a ação analgésica do composto AcP se deve à inibição central da dor ou à modificação da liberação do mediador inflamatório hiperalgésico.

**Figura 1. Médias estimadas do tempo de resposta dos grupos estudados à chapa quente em diferentes intervalos de tempo.**

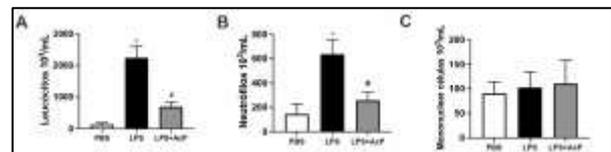


Fonte: Autoria própria.

### AcP reduz a inflamação aguda induzida por LPS em modelo murino

A resposta a injeção do composto AcP em camundongos foi estudada, no intuito de avaliar o comportamento do composto na bolha inflamada, pelo método *air pouch*. O AcP foi inoculado em camundongos na presença ou ausência de estímulo inflamatório, LPS (1 µg/Kg em 500 µL), conforme descrito em materiais e métodos. Após 4h da injeção, como esperado, observamos maior recrutamento de leucócitos e neutrófilos nos animais que receberam LPS, quando comparado ao controle PBS (Figs. 1A e 1B, respectivamente). Além do mais, quando os animais com bolsas de ar inflamadas, receberam AcP, demonstramos diminuição no recrutamento de leucócitos (Fig. 2A) e, principalmente, de neutrófilos (Fig. 2B), quando comparado ao LPS. Não observamos diferenças estatísticas entre os grupos em relação às células mononucleares (Fig. 2C).

**Figura 2. AcP reduz o recrutamento de células sob condições inflamadas.**

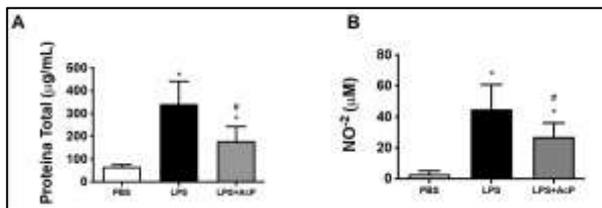


Fonte: Autoria própria. Os resultados são apresentados como média±SEM (n=5). Análise estatística significativa para  $p < 0.005$ , utilizando ANOVA. \*PBS versus LPS; #LPS versus LPS+AcP.

O extravasamento de proteínas, com a consequente formação de edema local, foi observado após 4 horas no modelo de *air pouch*. Como esperado, houve aumento de proteínas totais nos animais que receberam LPS, quando comparado ao grupo controle PBS (Fig. 3). Para mais, quando os animais com bolsas de ar inflamadas, receberam AcP, observamos

diminuição considerável de extravasamento proteico, quando comparado ao grupo LPS (Fig. 3). Já em relação ao NO (Fig. 3B), observamos que os animais inflamados com LPS e que receberam o composto AcP, via i.p., induziram uma diminuição significativa na produção de NO quando comparados aos animais que apenas receberam o estímulo inflamatório na bolsa (Fig. 3B).

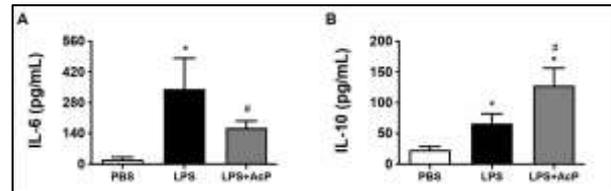
**Figura 3. Inflamação induzida pelo LPS é diminuída pela ação do AcP.**



Fonte: Autoria própria. Os resultados são apresentados como média±SEM (n=5). Análise estatística significativa para  $p < 0.0001$ , utilizando ANOVA. \*PBS versus LPS ou LPS+AcP; #LPS versus LPS+AcP.

Considerando que o AcP é capaz de diminuir a produção de NO e proteína total na cavidade da bolha inflamada por LPS, investigamos sua capacidade de estimular a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Sabe-se que na fase aguda da resposta inflamatória, as células do sistema imunológico migram para o local da lesão em uma sequência de eventos, facilitada por mediadores solúveis, como citocinas. As vias de sinalização desencadeadas por citocinas pró e anti-inflamatórias como IL-6 e IL-10, respectivamente, têm sido intensamente estudadas (GERMOLEC et al, 2018; LEI et al, 2019), e, dessa maneira, a produção dessas citocinas foi analisada após 4 horas da injeção do composto AcP. Como esperado, observamos aumento na produção de IL-6 e IL-10 (Fig. 4) nos animais que receberam apenas LPS, quando comparado ao controle PBS. Além disso, quando os animais com bolsas de ar inflamadas, receberam AcP, observamos diminuição significativa na produção de IL-6 (Fig. 4A), quando comparado ao LPS. Surpreendentemente, os animais do grupo da bolha inflamada+AcP, demonstraram aumento da liberação de IL-10, uma citocina imunorreguladora, comparado ao grupo dos animais da bolha inflamada (Fig. 4B). Em conjunto, esses resultados indicam uma atividade anti-inflamatória para AcP.

**Figura 4. AcP modula a produção de citocinas induzida pelo LPS.**



Fonte: Autoria própria. Os resultados são apresentados como média±SEM (n=5). Análise estatística significativa para  $p < 0.0001$ , utilizando ANOVA. \*PBS versus LPS; #LPS versus LPS+AcP.

## Conclusão

Esses achados sustentam a ideia de que a administração do composto AcP, isolado do óleo de copaíba, apresenta resultados promissores em modelo de analgesia e como um anti-inflamatório. Assim, os dados favorecem a descoberta de novos compostos com ação terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias agudas. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos na ativação de leucócitos e modulação da resposta imune.

## Referências

- ALBUQUERQUE, K. C. O. *et al.* Brazilian Amazon traditional medicine and the treatment of difficult to heal leishmaniasis wounds with Copaifera. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017. Disponível em : <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/8350320/>. Acesso em: 05 março 2024.
- ABBAS, A. K.. *et al.* **Cellular and molecular immunology**. Ed. Saunders. Philadelphia, PA, 2003.
- AKIRA, S. *et al.* Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867406001905>. Acesso em: 05 março 2024.
- BARBOSA, A. L. P. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic effects of the *Copaifera reticulata* oleoresin and its main diterpene acids. **Journal of ethnopharmacology**, v. 233, p. 94-100, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118331957>. Acesso em: 05 março 2024.
- BARDAJÍ, D. K. R. *et al.* *Copaifera reticulata* oleoresin: Chemical characterization and antibacterial properties against oral pathogens. **Anaerobe**, v. 40, p. 18-27, 2016. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996416300440>. Acesso em: 05 março 2024.

BECKER, G. *et al.* Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 250, p. 112476, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119313583>. Acesso em: 05 março 2024.

BORGES, C. H. G. *et al.* Copaifera ducckei oleoresin and its main nonvolatile terpenes: in vitro schistosomicidal properties. **Chemistry & Biodiversity**, v. 13, n. 10, p. 1348-1356, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cb.dv.201600065>. Acesso em: 05 março 2024.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Immune system: Part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFbP3XsLvCYRj8Q7SRb/?lang=en>. Acesso em: 05 março 2024.

CAMPOS, A. C. L. *et al.* Cicatrização de feridas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 20, p. 51-58, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/wzTtGHxMQ7qvkBbqDLkTF9P/?lang=pt>. Acesso em: 05 março 2024.

CAMPOS, F. R. *et al.* Baccharis (Asteraceae): Chemical constituents and biological activities. **Chemistry & biodiversity**, v. 13, n. 1, p. 1-17, 2016. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20163080154>. Acesso em: 05 março 2024.

FRONZA, M. *et al.* Hyaluronidase decreases neutrophils infiltration to the inflammatory site. **Inflamm Res**. v. 65(7), pp. 533-542, 2016.

GERMOLEC, D. R. *et al.* Markers of inflammation. **Immunotoxicity testing: Methods and protocols**, p. 57-79, 2018. Disponível em: [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5#citeas](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8549-4_5#citeas). Acesso em: 05 março 2024.

GHIZONI, C. V. C. *et al.* Anti-Inflammatory and Antioxidant Actions of Copaiba Oil Are Related to Liver Cell Modifications in Arthritic Rats. **Journal of cellular biochemistry**, v. 118, n. 10, p. 3409-3423,

2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.25998>. Acesso em: 05 março 2024.

GOMES DA SILVA, A. *et al.* Application of the Essential Oil from Copaiba (*Copaifera langsdorffii* Desf.) for Acne Vulgaris: a Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. **Alternative Medicine Review**, v. 17, n. 1, p. 69-75, 2012. Disponível em: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA286390907&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=10895159&p=AONE&sw=w&userGroup=anon%7Ec74d87e1&aty=open-web-entry>. Acesso em: 05 março 2024.

GREEN, L. C.; TANNENBAUM, S. R., P. 1981. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, v. 212 (4490), p. 56-58.

IWASAKI, A; MEDZHITOV, R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. **Nature immunology**, v. 5, n. 10, p. 987-995, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni1112>. Acesso em: 05 março 2024.

LIMA, C. A. S. *et al.* Atualizações sobre as propriedades medicinais do óleo de Copaíba (*Copaifera* spp.): uma Revisão Bibliográfica. **Uniciencias**, v. 25, n. 2, p. 100-106, 2021. Disponível em: <https://uniciencias.pgsscogna.com.br/uniciencias/article/view/9567>. Acesso em: 05 março 2024.

LIN, C. C. *et al.* Up-regulation of COX-2/PGE 2 by endothelin-1 via MAPK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in mouse brain microvascular endothelial cells. **Cell Communication and Signaling**, v. 11, p. 1-14, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1478-811X-11-8>. Acesso em: 05 março 2024.

LOPPNOW, H. *et al.* Cytokine induction by lipopolysaccharide (LPS) corresponds to lethal toxicity and is inhibited by nontoxic *Rhodobacter capsulatus* LPS. **Infection and immunity**, v. 58, n. 11, p. 3743-3750, 1990. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.58.11.3743-3750.1990>. Acesso em: 05 março 2024.

MARCUCCI, M. C. *et al.* Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. **Journal of ethnopharmacology**, v. 74, n. 2, p. 105-112, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874100003263>. Acesso em: 05 março 2024.

MASSON, D. S. *et al.* Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em bactérias de significância clínica em úlceras cutâneas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 664-669, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/7NGfBrRJ99dfq8rHtKcx3Kf/?format=pdf>. Acesso em: 05 março 2024.

MURRAY, P. J.; WYNN, T. A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 11, p. 723-737, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3073>. Acesso em: 05 março 2024.

MUZAMMIL, A.S., FARHANA, T., SALMAN, A. Analgesic activity of leaves extracts of *Samanea saman* Merr., and *Prosopis cineraria* Druce. **International Research Journal of Pharmacy** 4(1):93-95, 2023. Disponível em: [file:///C:/Users/karina.zoccal/Downloads/Analgesic\\_activity\\_of\\_leaves\\_extract\\_of\\_Samanea\\_saman\\_Merr.\\_and\\_Prosopis\\_cineraria\\_Druce..pdf](file:///C:/Users/karina.zoccal/Downloads/Analgesic_activity_of_leaves_extract_of_Samanea_saman_Merr._and_Prosopis_cineraria_Druce..pdf). Acesso em: 05 março 2024.

NASCIMENTO, B. A. C. *et al.* O extrato hidroalcolólico da planta *Arctium lappa* diminui a infiltração de neutrófilos para o local inflamatório. **Anais do XII Encontro de Iniciação Científica**, v. 4, ISSN 2594-3723, 2018. Disponível em: [https://www2.baraodemaua.br/enic\\_anais/edicoes/2018/trabalhos2018/ENIC-2018-Bruno-Abdanur-Cruz-Do-Nascimento.pdf](https://www2.baraodemaua.br/enic_anais/edicoes/2018/trabalhos2018/ENIC-2018-Bruno-Abdanur-Cruz-Do-Nascimento.pdf). Acesso em: 09 março 2024.

NASCIMENTO, B. A. C. *et al.* *Arctium lappa* extract suppresses inflammation and inhibits melanoma progression. **Medicines**, v. 6, n. 3, p. 81, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6320/6/3/81>. Acesso em: 05 março 2024.

NOGUEIRA, E. O. *et al.* Avaliação do efeito do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* sp.) na proliferação celular in vitro. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 49, n. 4, p. 293-300, 2012.

O'NEILL, L. A. J; BOWIE, A. G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 5, p. 353-364, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri2079>. Acesso em: 05 março 2024.

PIERI, F. A. *et al.* Antimicrobial profile screening of two oils of *Copaifera* genus. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, p. 241-

244, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/hPDNfPBW8LnCx94j4sm86xx/?lang=en>. Acesso em: 05 março 2024.

PINTO, A.C. *et al.* Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, p. 45-61, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/svZbbwdj9zcn7jkk8YdW7rL/>. Acesso em: 05 março 2024.

SÍMARO, G. V. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Copaifera pubiflora* Benth oleoresin and its major metabolite ent-hardwickiic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, p. 113883, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121001094>. Acesso em: 05 março 2024.

VARANDA, E. A. Atividade mutagênica de plantas medicinais. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, v. 27, n. 1, 2006. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/569>. Acesso em: 05 março 2024.

VIGO, M.M. Atividade analgésica e anti-inflamatória do composto ácido ferúlico. **XV Encontro de Iniciação Científica do Centro Universitário Barão de Mauá**. Anais, v. 7, ISSN 2594-3723, 2022. Disponível em: <https://api3.baraodemaua.br/media/23819/marian-na-minare-vigo.pdf>. Acesso em: 22 março 2024.

YANG, X. *et al.* Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway is involved in ACTG-toxin H-mediated anti-inflammatory effect. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 374, p. 29-36, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-012-1502-9>. Acesso em: 05 março 2024.