

PLANTAS NO CONTINENTE AMERICANO COM ATIVIDADE ANTI-ARTRÓSICA: UMA REVISÃO

PLANTS IN THE AMERICAN CONTINENT WITH ANTI-ARTHROSIC ACTIVITY: A REVIEW

DANIEL PONTES FARIAS^{1*}, JULIANA PONTES FARIAS², LUPICINIO FARIAS TORRES³, MARIANA FIGUEIREDO CUNHA⁴, ANDRÉ TELIS DE VILELA ARAUJO⁵

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba(UFPB); 2. Médica especialista em Mastologia pela Liga Norte Riograndense contra o cancer; 3. Professor do departamento de Fisiologia e Patologia da UFPB; 4. Cirurgiã-dentista pela UFPB; 5. Professor do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da faculdade de Medicina, Centro de Ciências Médicas, UFPB

* Rua Major José Eugênio Lins, Número 107, João Pessoa, Paraíba, Brasil CEP: 58045-300. eudpfDaniel@gmail.com

Recebido em 15/12/2016. Aceito para publicação em 10/02/2017

RESUMO

A osteoartrite é uma desordem articular caracterizada por esclerose subcondral, formação de osteófitos e perda da cartilagem articular, levando a uma deterioração das articulações. Esta doença afeta mais de 50 milhões de adultos na faixa etária de 50 anos. As plantas e suas moléculas bioativas são alvos de pesquisas científicas para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes para o tratamento de muitas doenças. O presente trabalho é um levantamento bibliográfico de plantas utilizadas para tratar a osteoartrite na população americana e lista aquelas com o efeito farmacológico estudado. Este trabalho tem por finalidade fornecer dados que possam ser utilizados na investigação e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Assim, listamos 28 famílias botânicas e 44 espécies de plantas empiricamente utilizados para tratar a osteoartrite. Também encontramos 16 espécies de plantas em que são avaliadas sua atividade anti-osteoartrite.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, Produtos naturais, plantas, osteoartrite, medicina tradicional.

ABSTRACT

The osteoarthritis is an articular disorder characterized by subchondral sclerosis, osteophytes formation and loss of joint cartilage leading to articulation deterioration. This disease affects more than 50 million adults in the age group of 50. The plants and your bioactive molecules are the subject of scientific researches for the development of effective medicines for many diseases treatment. This review is a bibliographical survey of used plants for treating the osteoarthritis in the American population and lists those ones with studied pharmacological effect. This review is intended to provide data that can be used in research and development of new therapeutic agents. So we have listed 28 botanic families and 44 species of plants that have been used in the treatment of osteoarthritis. We also found 16 species of plants which their anti-osteoarthritis activity is evaluated.

KEYWORDS: Review, biological products, plants, osteoarthritis, medicine, traditional.

1. INTRODUÇÃO

A osteoartrose é uma das mais prevalentes e incapacitantes doenças crônicas que afetam as pessoas idosas¹. Nos países ocidentais, esta doença está presente na maioria das pessoas de 65 anos de idade e em cerca de 80 por cento das pessoas com mais de 75 anos de idade. Cerca de 11% das pessoas que mais de 64 anos de idade estão com osteoartrose sintomática do joelho². De acordo com o estudo de Framingham, a doença afeta cerca de 2-6% da população adulta, onde 34% e 31% são mulheres e homens acima de 60 anos de idade, respectivamente³.

Esta é uma síndrome resultante de alterações bioquímicas, metabólicas e fisiológicas envolvendo cartilagem hialina, osso subcondral, meniscos, ligamentos, músculos periarticulares, cápsula sinovial prejudicando o movimento articular, causando dor e incapacidade estrutural e funcional das articulações sinoviais, com diminuição do espaço articular, perda de cartilagem e formação de osteófitos¹.

Vários fatores de risco têm sido associados tanto ao seu desenvolvimento (hereditariedade, idade, sexo feminino, obesidade e trauma) e a progressão da doença (obesidade, baixa densidade óssea e uso de anti-inflamatório não esteróide)⁴.

Condrócitos liberam enzimas degradantes que fragmentam, ulceram e fibrilam a superfície articular causando uma desorganização estrutural da cartilagem⁵. Os condrocitos também produzem e liberam várias citocinas e mediadores da inflamação, como TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, o óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas que atuam de forma autócrina e parácrina causando degradação progressiva na cartilagem⁶. A liberação da IL-1 promove o aumento da quantidade de fatores catabólicos, tais como metaloproteinases de matriz (MMP) e NO, o que estimula os condrocitos para produzirem mais NO pela ativação da forma induzível da enzima óxido nítrico sintase⁷. Há evidências de que a produção de espécies

reativas de oxigênio (ROS) por estas células leva a dano oxidativo fisiologicamente importante. O óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio inibem a síntese de colágeno e de proteoglicanos, ativam metaloproteinases de matriz, aumentando a susceptibilidade da cartilagem às lesões por outros oxidantes, e induzem a apoptose¹.

O tratamento da osteoartrose é limitado ao tratamento sintomático, reduzindo a dor com analgésicos, esteróides (injeções intra-articular de glicocorticoide), anti-inflamatórios não esteróides, injeções intra-articular de ácido hialurônico, sessões de fisioterapia, fortalecimento muscular, diminuição do peso corporal para indivíduos com sobrepeso e em casos graves, a intervenção cirúrgica, com implante de próteses metálicas nos joelhos. No entanto, esses medicamentos causam vários efeitos colaterais sendo necessário a investigação de novos medicamentos com mais eficácia e com menos efeitos colaterais para interromper a progressão da doença e controle da dor⁸.

Neste contexto, pesquisar plantas e seus derivados, como terapia alternativa, viabilizando a síntese de novas drogas é extremamente importante para o tratamento da osteoartrose. Assim, os avanços tecnológicos no domínio da investigação científica a melhorar compreensão da fisiopatologia da osteoartrose, permitem identificar os componentes ativos das plantas e sua ação farmacológica ou tóxica.

Na clínica, diversos medicamentos para tratar a osteoartrose são compostos ativos derivados de plantas como a diacereína, que é extraído da *Aloe vera*, harpagoside isoladas de *Harpagophytum procumbens* e insaponificáveis de abacate (*Persea gratissima*) e soja (*Glycine max*). De acordo com Mendes *et al* (2002)⁹, a diacereína têm atividade anti-osteoartrite, estimulando a produção de TGF- β , proteoglicanos, colágeno e ácido hialurônico¹⁰ e inibindo a ação da IL-1 sobre a proteína inibitória do NF- κ B que é responsável por estimular a síntese de óxido nítrico e da transcrição da IL-1, TGF e metaloproteinases¹¹. Através de um estudo de longo prazo (três anos), multicêntrico e prospectivo, com pacientes com diagnóstico de osteoartrose, foi demonstrado que a diacereína retarda a progressão da doença mostrando que os pacientes tratados com esta substância mostraram maior espaço articular em comparação com doentes tratados com placebo^{12,13}. Os insaponificáveis de abacate e soja inibem a IL-1, IL-6, IL-8, metaloproteinases e estimulam a formação de condrocitos *in vitro*^{14,15}. Enquanto harpagosideos interagem na cascata inflamatória, inibindo a elastase e reduzindo as metaloproteinases de condrocitos isolados^{16,17}.

O presente trabalho é uma pesquisa bibliográfica de plantas pesquisadas para identificar ação anti-artrose e tem por objetivo fornecer dados que possam ser utilizados na investigação e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste artigo, os relatórios sobre as espécies vegetais do Continente Americano com a atividade anti-artrose, foram revistos na literatura especializada em bancos de dados, como o Biological Abstracts, SciFinder Scholar, Periódicos da CAPES, Pubmed e Banco de Dados NAPRALERT (Sigla do Natural Products Alert - Universidade de Illinois em Chicago, E.U.A.). As referências foram consultadas para detectar o uso empírico de plantas, para detalhar os modelos experimentais, os extratos derivados de plantas e dose testada.

3. DESENVOLVIMENTO

Plantas e efeito anti-artrose.

O homem sempre tratou seus males através das plantas medicinais, por isso é considerada uma das mais antigas obras da farmacopéia o Papiro de Ebers, datado de 1555 a.C. A pesquisa etnofarmacológica está baseado na antropologia, botânica, química, farmacologia e toxicologia. De acordo com Holmstedt em 1991¹⁸, etnofarmacologia é uma pesquisa científica interdisciplinar de agentes biologicamente ativos e tradicionalmente utilizado pelo homem. O fundamento da etnofarmacologia é resgatar e documentar o patrimônio cultural através de estudos científicos. Portanto, é importante validar o uso de plantas pela população.

Em nosso trabalho, encontramos 44 espécies de plantas distribuídas em 28 famílias botânicas que tradicionalmente têm sido utilizadas para tratar a osteoartrite no Continente Americano (Tabela 1). As folhas, cascas, raízes e frutos têm sido utilizados na preparação dos remédios, usados nas formas de cocção e infusão. Apenas 16 espécies de plantas distribuídas em 15 famílias botânicas foram estudadas em formaldeído, colágeno ou adjuvantes indutores de osteoartrite animais e 15 espécies foram ativos contra esta doença (Tabela 2).

Foi relacionada à atividade anti-artrose da família Asteraceae como *Acourtia thurberi*, *artemisiifolia* *Am-brosia*, *parthenium* *Tanacetum*^{19,20}, *Iostephane heterophylla* e *Echinacea angustifolia*^{21,22}. O extrato bruto etanólico de *A. artemisiifolia* foi investigada através de estudos pré-clínicos e da dose de 25 mg / kg foi ativo contra artrose induzida por formaldeído em ratos²³. A eficácia de outras espécies de plantas utilizadas pela população norte-americana também foi estudada contra esta doença, tais como *Rhoeo spathacea*, *Heisteria pallida*, *trifoliata* *Cissus* e *Larrea divaricata*.

As espécies *Bowdichia virgilioides*, *Hymenaea oblongifolia*, *Medicago sativa* pertencem à família Fabaceae e têm relativa atividade anti-artrose. Estas três espécies têm sido utilizadas principalmente em medicina popular do Brasil, Peru e E.U.A. Os extratos de *Ptero-*

don pubescens e *Stryphnodendron adstringens* (Fabaceae) também têm sido estudados no Brasil. *P. pubescens* é uma planta nativa do Brasil central e mostrou efeito anti-artrose após a indução de lesão na pata de rato com adjuvante completo de Freund²⁴.

Maytenus Macrocarpa (Celastraceae) é indicado para o tratamento de osteoartrose na medicina popular do Peru²⁵. No Brasil, os estudos pré-clínicos com o extrato hidroalcoólico de *Maytenus aquifolium* na dose de 500 mg / kg não foi efetiva contra a artrose²⁶. Pesquisa científica confirmou o efeito anti-inflamatório *Larrea divaricata* Cav. (Zygophyllaceae) sendo usada como droga anti-inflamatória e anti-reumáticas na medicina popular da Argentina²⁷.

Wilbrandia ebracteata Cogn (Cucurbitaceae) é usada como planta medicinal na América do Sul para tratar doenças reumáticas crônicas. Na pesquisa brasileira, o extrato desta planta na dose de 10 mg / kg reduziu significativamente a incapacidade articular e diminuiu o influxo celular nas articulações com artrose induzida por Zymosan⁶.

Tabela 1. Ethnomedicinal de plantas usadas em osteoartrose no Continente Americano.

Família e Nome Botânico	País	Parte da planta, preparação e uso	Referencia
Anacardiaceae <i>Schinus terebinthifolius</i>	Brazil	Folha seca, tintura e oral	Morton, 1978 ²⁸
Annonaceae <i>Unonopsis floribunda</i>	Peru	Casca, aguardente e oral	Duke, 1994 ²⁵
		Cascas secas, infusão e oral	Jovel et al., 1996 ²⁹
		Casca	Duke, 1994 ²⁵
<i>Unonopsis spectabilis</i>	Peru		
Apocynaceae <i>Himatanthus suluuuba</i>	Peru	Casca de caule seco, Ext. H ₂ O e oral	Perdue and Blomster, 1978 ³⁰
Asteraceae <i>Acourtia thurberi</i>	Mexico	Raizes seca, ext. H ₂ O e oral	Bye, 1986 ¹⁹
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Mexico	Folha verde, infusão e oral	Perez, 1996 ²³
<i>Echinacea angustifolia</i>	USA	Raiz seca e externo	Kindscher, 1989 ²²
<i>Iostephane heterophylla</i>	Mexico	Raiz seca, tintura e externo	Aguilar et al., 1993 ²¹
<i>Iostephane madrensis</i>	Mexico	Raiz seca, ext. H ₂ O e oral	Bye, 1986 ¹⁹
<i>Piqueria trinervia</i>	Mexico	Planta inteira seca, ext. H ₂ O e oral	Romo et al., 1970 ³¹
<i>Tanacetum parthenium</i>	USA	Folha seca, ext H ₂ O. e oral	Makheja and Bailey, 1981 ²⁰

Basellaceae <i>Anredera cordifolia</i>	USA	Planta inteira, ext. H ₂ O e oral	Giordano and Levine, 1989 ³²
Bignoniaceae <i>Macfadyena unguis-cati</i>	Peru	Fruta, infusão e externo	Duke, 1994 ²⁵
<i>Mansoa standleyi</i>	Peru	Folha, decocção externo	Duke, 1994 ²⁵
<i>Tecoma hepaphylla</i>	Brazil	Casca seca, decocção e externo	Bianco et al., 1983 ³³
Buddlejaceae <i>Buddleja brasiliensis</i>	Brazil	Folha seca, ext. H ₂ O e oral	Houghton, 1984 ³⁴
		Raiz seca, ext. H ₂ O e oral	Houghton, 1984 ³⁴
<i>Buddleja stachyoides</i>	Brazil	Folha seca, ext. H ₂ O e oral	Houghton, 1984 ³⁴
Capparidaceae <i>Crateva tapia</i>	Peru	Casca e externo	Duke, 1994 ²⁵
Celastraceae <i>Maytenus macrocarpa</i>	Peru	Casca, ext. H ₂ O e oral	Duke, 1994 ²⁵
Commelinaceae <i>Rhoeo spathacea</i>	Mexico	Folha seca, infusão e oral	Perez, 1996 ²³
Convolvulaceae <i>Dichondra argentea</i>	Mexico	Folha seca, ext. H ₂ O e oral	Bye, 1986 ¹⁹
Crassulaceae <i>Bryophyllum pinnatum</i>	Brazil	Folha fresca, infusão e oral	Rossi-Bergmann et al., 1994 ³⁵
Cucurbitaceae <i>Momordica charantia</i>	Surinam	Planta inteira seca infusão e oral	Hasrat et al., 1997 ³⁶
Dioscoreaceae <i>Dioscorea composita</i>	Mexico	Tubérculo seco, tintura e externo	Martinez, 1984 ³⁷
Equisetaceae <i>Equisetum species</i>	Mexico	Partes aéreas secas, ext. H ₂ O e oral	Winkelman, 1986 ³⁸
Euphorbiaceae <i>Euphorbia hirta</i>	Peru	Latex e externo	Duke, 1994 ²⁵
Fabaceae <i>Bowdichia virgilioides</i>	Brazil	Raiz seca, infusão e oral	Veloze et al., 1999 ³⁹
<i>Hymenaea oblongifolia</i>	Peru	Casca e decocção	Duke, 1994 ²⁵
<i>Medicago sativa</i>	USA	Folha, ext. H ₂ O e oral	Der Marderosian, 1977 ⁴⁰
Lamiaceae <i>Hedeoma pulegioides</i>	USA	Partes aéreas, ext. H ₂ O e oral	Pierson, 1977 ⁴¹
<i>Hyptis suaveolens</i>	Honduras	Folha seca + raiz + haste, decocção e oral	Lentz et al., 1998 ⁴²

Meliaceae <i>Carapa guianensis</i>	Brazil	Óleo de semente e externo	Hammer and Johns, 1993 ⁴³	<i>Anacardium occidentale</i>	Brazil	Casca seca	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 12.5 mg/kg e intraperitoneal	Ativo	Mota et al., 1985 ⁵⁷
Menispermaceae <i>Cissampelos sympodialis</i>	Brazil	Infusão e oral	Thomas et al., 1995 ⁴⁴	<i>Anacardium occidentale</i>	Brasil	Casca seca	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 500 mg/kg e intubação gástrica	Ativo	Mota et al., 1985 ⁵⁷
Olacaceae <i>Heisteria pallida</i>	Bolivia	Casca seca	Desmarchelier et al., 1997 ⁴⁵						
Ranunculaceae <i>Actaea rubra</i>	Canada	Raiz seca, decocção e oral	Turner, 1984 ⁴⁶	Arecaceae <i>Orbignya phalerata</i>	Brazil	Fruta seca ext. CHCl ₃	Artrite induzida em ratos por Formaldehide- 250 mg/kg e intragástrico	Ativo	Maia and Rao, 1989 ⁵⁸
Rubiaceae <i>Morinda citrifolia</i>	Hawaii	Fruta fresca e oral	Hirazumi et al., 1994 ⁴⁷						
<i>Uncaria tomentosa</i>	Peru	Casca seca, decocção e oral	Tirillini, 1996	Asteraceae <i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Mexico	Folha verde ext. EtOH (80%)	Artrite induzida em ratos por Formaldehide- 25 mg/kg e intraperitoneal	Ativo	Perez, 1996 ²³
		Casca e raízes secas decocção e oral	Stuppner et al., 1992 ⁴⁸						
		Casca e raízes secas, infusão e oral	Stuppner et al., 1993 ⁴⁹	Celastraceae <i>Maytenus aquifolium</i>	Brazil	Folha seca e Ext. Hidro-alcolico	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 500 mg/kg e intragástrico	Inativo	Kimura et al., 2000 ²⁶
Saururaceae <i>Anemopsis californica</i>	USA	Partes aéreas seca, infusão e oral	Huxtable, 1983 ⁵⁰	Commelinaceae <i>Rhoeo spathacea</i>	Mexico	Folha seca e Ext.EtOH (80%)	Artrite induzida em ratos por Formaldehide- 25 mg/kg e intraperitoneal	Ativo	Perez, 1996 ²³
		Folha seca, ext. H ₂ O e oral	Moore, 1977 ⁵¹						
Urticaceae <i>Urera baccifera</i>	Ecuador	Planta inteira seca decocção e oral	Davis and Yost, 1983 ⁵²	Cucurbitaceae <i>Wilbrandia ebracteata</i>	Brazil	Raiz seca e Fração cromatografica	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 10 mg/kg e intragástrico	Ativo	Peters et al., 2003 ⁶
Vitaceae <i>Cissus erosa</i>	Peru	Folha, decocção e externo	Duke, 1994 ²⁵	Dilleniaceae <i>Curatella americana</i>	Brazil	Casca do caule seca e Ext. Hidroalcolico	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 50 mg/kg e intraperitoneal	Ativo	Alexandre-Moreira et al., 1999 ⁵⁹
<i>Cissus trifoliata</i>	Mexico	Raiz seca, infusão e oral	Perez et al., 1993 ⁵³						
Zygophyllaceae <i>Larrea divaricata</i>	USA	folha + haste, ext. H ₂ O e oral	Christopher, 1976 ⁵⁴	Fabaceae <i>Pterodon pubescens</i>	Brazil	Semente seca e Ext.Hidroalcolico	Artrite induzida por colágeno em camundongos 5mg/kg e intragástrico	Ativo	Sabino et al., 1999 ⁶⁰
<i>Larrea tridentata</i>	Mexico	Folha seca, ext. H ₂ O e oral	Winkelman, 1986 ³⁸	<i>Pterodon pubescens</i>	Brazil	Semente seca e Ext.Hidroalcolico	Artrite experimental em ratos, 5 mg/kg and intragástrico	Ativo	Coelho et al., 2001 ²⁴
Zingiberaceae <i>Hedychium coronarium</i>	Colombia	Uso externo	Laferriere, 1994 ⁵⁵	<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Brazil	Casca do caule seca e Ext. Acetona	Artrite induzida por adjuvante em ratos 800 mg/kg and intragástrico	Ativo	Lima et al., 1998 ⁶¹
Tabela 2. Extrato de plantas com atividade anti-artrose estudadas no Continente Americano									
Familia e Nome Botânico	Pais	Parte da planta e extrato	Modelo, dose e forma de uso	Result.	References				
Amaranthaceae <i>Pfalffia iresinoides</i>	Brazil	Raiz seca e ext. H ₂ O	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 50 mg / kg e intragástrica	Ativo	Taniguchi et al., 1997 ⁵⁶	Hippocrateaceae <i>Hippocratea excels</i>	Mexico	Casca seca e Ext.EtOH (95%)	Artrite induzida em ratos por Formaldeido ou Mycobacterium 100 mg/kg and intragástrico
Anacardiaceae						Olacaceae			

<i>Heisteria pallida</i>	Brazil	Casca seca	Estudos clínicos em humanos adultos, oral	Ativo	Dirsch et al., 1992 ⁶³
Papaveraceae <i>Sanguinaria Canadensis</i>	USA	Raiz - tintura	Estudos clínicos em humanos adultos oral	Ativo	Tully, 1828 ⁶⁴
Polypodiaceae <i>Polypodium leucotomos</i>	Central America	Rizoma seco	Estudos clínicos em humanos adultos 720 mg/kg e oral	Ativo	Navarro-Blasco and Sempere, 1998 ⁶⁵
Vitaceae <i>Cissus trifoliata</i>	Mexico	Raiz seca e Ext.EtOH (80%)	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 25, 50 ou 100 mg/kg e intragástrico	Ativo	Perez et al., 1993 ⁶³
Zygophyllaceae <i>Larrea divaricata</i>	Argentina	Folha seca MeOH ext.	Artrite induzida por adjuvante em ratos, 200 mg/kg and intra-gástrico	Ativo	Pedernera et al., 2006 ²⁷

4. CONCLUSÃO

Neste contexto, os produtos naturais são uma fonte de pesquisa de novos compostos ativos e as plantas podem fornecer novos agentes terapêuticos contra a osteoartrite. Neste trabalho uma variedade de plantas do continente americano foi avaliada contra esta doença e observamos que há pouca pesquisa científica procurando identificar efeito anti-artrose em plantas. Por isso, é necessário efetuar investigação farmacológicas e toxicológicas, principalmente naquelas plantas utilizados empiricamente, a fim de evitar o risco de efeitos secundários relacionados com a fitoterapia e identificar efeito anti-artrose.

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos aos autores Faculdade de Farmácia, da Universidade de Illinois em Chicago, E.U.A., pela ajuda com o Banco de Dados NAPRALERT.

REFERÊNCIAS

- [01] Sanghi D, Avasthi S, Srivastava RN, Singh A. Nutritional Factors and osteoarthritis: A review article. Internet Journal of Medical Update. 2009; 4:42-53.
- [02] Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: Current Concepts in Diagnosis and Management. American Family Physician. 2000; 61:1795-1804.
- [03] Frias G, Caracul MA, Escudero A, et al. Assessment of the efficacy of joint lavage versus joint lavage plus corticoids in patients with osteoarthritis of the knee. Current Medical Research and Opinion. 2004; 20:861-867.
- [04] Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of

- Clinical Studies. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2004; 1:251-257.
- [05] Rezende UM. Efeito do Ácido Hialurônico e da Diacireina na Artrose: Modelo Experimental em Ratos. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.
- [06] Peters RR, Krepsky PB, Siqueira Jr JM, Rocha JCS, Bezerra MM, Ribeiro RA, Brum-Fernandes AJ, Farias MR, Rocha FAC, Ribeiro-do-Valle RM. Nitric oxide and cyclooxygenase may participate in the analgesic and anti-inflammatory effect of the cucurbitacins fraction from *Wilbrandia ebracteata*. Life Sciences. 2003; 73:2185-2197.
- [07] Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM. In vitro effects of Diacerin and Rhein on IL-1 and TNF- α systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. Journal of Rheumatology. 1988; 25:753-762.
- [08] Uchoa M, Gomes RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. Revista Brasileira de Ortopedia. 2009; 44:14-19.
- [09] Mendes AF, Caramona MM, Carvalho AP, Lopes MC. Diacerin and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alpha. Pharmacol Toxicol. 2002; 9:22-28.
- [10] Pujol JP. Collagenolytic enzymes and interleukin-1: their role in inflammation and cartilage degradation. The antagonistic effects of diacerin on IL-1 actions on cartilage matrix components. Laboratoire de Biochimie du Tissu Conjonctif, CHU Côte de Nacre, Caen, France, 1991.
- [11] Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerin on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. Osteoarthritis Cartilage. 1998; 6:19-23.
- [12] Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerin in hip osteoarthritis: Echodiah, a three year, placebo-controlled trial: evaluation of the chondromodulating effect of diacerin in OA of the hip. Arthritis and Rheumatism. 2001; 44:2539-2547.
- [13] Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerin in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerin Study Group. Arthritis and Rheumatism. 2000; 43:2339-2348.
- [14] Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Guillo GB, Msika P, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. Journal of Rheumatology. 2003; 30:1825-1834.
- [15] Mauviel A, Daireaux M, Hartmann DJ, Galera P, Loyau G, Pujol JP. Effects of unsaponifiable extracts of avocado/soybeans (PIAS) on the production of collagen by cultures of synoviocytes, articular chondrocytes and skin fibroblasts. Revue Du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaires. 1989; 56:207-211.
- [16] Fiebich BL, Heinrich-Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF synthesis in LPS-stimulated primary monocytes

- by Harpagophytum extract SteiHap 69. *Phytomedicine*. 2001; 8:28-30.
- [17] Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum Procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Medica*. 2003; 69:820-825.
- [18] Holmstedt B. Historical perspective and future of ethnopharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991; 32:7-4.
- [19] Bye RA. Medicinal plants of the Sierra Madre: comparative study of Tarahumara and Mexican market plants. *Economic Botany*. 1986; 40:103-124.
- [20] Makheja AN, Bailey JM. The active principle in feverfew. *Lancet*. 1981; 318:1054.
- [21] Aguilar MI, Delgado G, Bye R, Linares E. Bisabolenes, polycyclic diterpenoids and other constituents from the roots of *Iostephane heterophylla*. *Phytochemistry*. 1993; 33:1161-1163.
- [22] Kindscher K. Ethnobotany of purple coneflower (*Echinacea angustifolia*, Asteraceae) and other *Echinacea* species. *Economic Botany*. 1989; 43:498-507.
- [23] Perez RM. Anti-inflammatory activity of *Ambrosia artemisiaefolia* and *Rhoeo spathacea*. *Phytomedicine*. 1996; 3:163-167.
- [24] Coelho MGP, Marques PR, Gayer CR, Vaz LCA, Neto JFNN, Carvalho Sabino KC. Subacute toxicity evaluation of a hydroalcoholic extract of *Pterodon pubescens* seeds in mice with collagen-induced arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001; 77:159-164.
- [25] Duke JA. *Amazonian ethnobotanical dictionary*. Boca Raton, Florida, USA 1994.
- [26] Kimura E, Albiero ALM, Cuman RKN, Caparroz-Assef SM, Oga S, Bersani-Amado CA. Effect of *Maytenus aquifolium* extract on the pharmacokinetic and antiinflammatory effectiveness of piroxicam in rats. *Phytomedicine*. 2000; 7:117-121.
- [27] Pedernera AM, Guardia T, Calgeron CG, Rotelli AE, De La Rocha NE, Di Genaro S, Pelzer LE. Anti-ulcerogenic and anti-inflammatory activity of the methanolic extract of *Larrea divaricata* Cav. in rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 105:415-420.
- [28] Morton JF. Brazilian pepper-Its impact on people, animals and the environment. *Economic Botany*. 1978; 32:353-359.
- [29] Jovel EM, Cabanillas J, Towers GHN. An ethnobotanical study of the traditional medicine of the mestizo people of Suni Mirano, Loreto, Peru. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996; 53:149-156.
- [30] Perdue GP, Blomster R.N. South American plants. III. Isolation of fulvoplumierin from *Himatanthus sucuuba* (Apocynaceae). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1978; 67:1322-1323.
- [31] Romo J, Romo De Vivar A, Quijano L, Rios T, Diaz E. Terpenoids of *Piqueria trinervia*. *Revista Latino Americana de Química*. 1970; 1:72-81.
- [32] Giordano J, Levine PJ. Botanical preparations used in Italian folk medicine: possible pharmacological and chemical basis of effect. *Social Pharmacology*. 1989; 3:83-110.
- [33] Bianco A, Passacantilli P, Polidori G, Nicoletti M, Alves De Lima R. Iridoids in equatorial and tropical flora. VII. Two new natural esters of 6-epimonomelittoside. *Gazzetta Chimica Italiana*. 1983; 113:465-467.
- [34] Houghton PJ. Ethnopharmacology of some *Buddleja* species. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984; 11:293-308.
- [35] Rossi-Bergmann B, Costa SS, Borges MBS, Da Silva SA, Noleto GR, Souza MLM, Moraes VLG. Immunosuppressive effect of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* in mice. *Phytotherapy Research*. 1994; 8:399-402.
- [36] Hasrat JA, De Backer JP, Vauquelin G, Vlietinck AJ. Medicinal plants in Suriname: screening of plant extracts for receptor binding activity. *Phytomedicine*. 1997; 4:59-65.
- [37] Martinez MA. Medicinal plants used in a Totonac community of the Sierra Norte de Puebla: Tuzamapan de Galeana, Puebla, Mexico. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984; 11:203-221.
- [38] Winkelman M. Frequently used medicinal plants in Baja California Norte. *Journal of Ethnopharmacology*. 1986; 18:109-131.
- [39] Velozo LSM, Da Silva BP, Bernardo RR, Parente JP. Odoratin 7-O-Beta-D-glucopyranoside from *Bowdichia virgilioides*. *Phytochemistry*. 1999; 52:1473-1477.
- [40] Der Marderosian AH. Pharmacognosy: medicinal teas-boon or bane? *Drug Therapy*. 1977; 7:178-186.
- [41] Pierson EE. Will the real pennyroyal please stand up? *Herbalist*. 1977; 11:160-164.
- [42] Lentz DL, Clark AM, Hufford CD, Meurer-Grimes B, Passreiter CM, Cordero J, Ibrahim O, Okunade AL. Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 1998; 63:253-263.
- [43] Hammer MLA, Johns EA. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajo Island, Para (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*. 1993; 40:53-75.
- [44] Thomas G, Araujo CC, Agra MF, Diniz MFF, Bachelet M, Vargaftig BB. Preliminary studies on the hydroalcoholic extract of the root of *Cissampelos sympodialis* Eichl in guinea-pig tracheal strips and bronchoalveolar leucocytes. *Phytotherapy Research*. 1995; 9:473-477.
- [45] Desmarchelier C, Coussio J, Ciccía G. Extracts of Bolivian plants, *Copaifera reticulata* and *Heisteria pallida* inhibit *in vitro* free radical-mediated DNA damage. *Phytotherapy Research*. 1997; 11:460-462.
- [46] Turner NJ. Counter-irritant and other medicinal uses of plants in Ranunculaceae by native peoples in British Columbia and Neighbouring areas. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984; 11:181-201.
- [47] Hirazumi A, Furuzawa E, Chou SC, Hokama Y. Anti-cancer activity of *Morinda citrifolia* (Noni) on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngenic mice. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 1994; 37:145-146.
- [48] Stuppner H, Sturm S, Konwalinka G. Capillary electrophoretic analysis of oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Journal of Chromatography A*. 1992; 609:375-380.
- [49] Stuppner H, Sturm S, Geisen G, Zillian U, Konwalinka G. A differential sensitivity of oxindole alkaloids to normal and leukemic cell lines. *Planta Medica*. 1993; 59:A583.

- [50] Huxtable RJ. Herbs along the Western Mexican-American Border. Proceedings of the Western Pharmacology Society. 1983; 26:185-191.
- [51] Moore M. Los remedios de la gente: A compilation of traditional New Mexican herbal medicines and their use. Herbs Etcetera, USA. 1977.
- [52] Davis EW, Yost JA. The ethnomedicine of the Waorani of Amazonian Ecuador. Journal of Ethnopharmacology. 1983; 9:273-297.
- [53] Perez GS, Perez GC, Zavala M, Perez GLZC. Anti-inflammatory activity of *Cissus trifoliata*. Fitoterapia. 1993; 64:103-107.
- [54] Christopher JR. School of natural healing. Provo, Utah, USA. 1976.
- [55] Laferriere JE. Medicinal plants of the Lowland Inga people of Colombia. Pharmaceutical Biology. 1994; 32:90-94.
- [56] Taniguchi SF, Bersani-Amado C, Sudo LS, Assef SMC, Oga S. Effect of *Pfaffia irsinoides* on the experimental inflammatory process in rats. Phytotherapy Research. 1997; 11:568-571.
- [57] Mota MLR, Thomas G, Barbosa Filho JM. Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. Journal of Ethnopharmacology. 1985; 13:289-300.
- [58] Maia MBS, Rao VS. Anti-inflammatory activity of *Orbignia phalerata* in rats. Phytotherapy Research. 1989; 3:170-174.
- [59] Alexandre-Moreira MS, Piuvezam MR, Araujo CC, Thomas G. Studies on the anti-inflammatory and analgesic activity of *Curatella americana* L. Journal of Ethnopharmacology. 1999; 67:171-177.
- [60] Sabino KCC, Castro FA, Oliveira JCR, Dalmau SRA, Coelho MGP. Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice with a hydroalcohol extract of seeds of *Pterodon pubescens*. Phytotherapy Research. 1999; 13:613-615.
- [61] Lima JCS, Martins DTO, De Souza Jr PT. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. Phytotherapy Research. 1998; 12:218-220.
- [62] Perez RM, Perez S, Zavala MA, Salazar M. Anti-inflammatory activity of the bark of *Hippocratea excelsa*. Journal of Ethnopharmacology. 1995; 47:85-90.
- [63] Dirsch V, Wiemann W, Wagner H. Antiinflammatory activity of triterpene quinone-methides and proanthocyanidins from the stem bark of *Heisteria pallida* Engl. Pharmaceutical and Pharmacological Letters. 1992; 2:184-186.
- [64] Tully W. An essay, pharmacological and therapeutical, on *Sanguinaria canadensis*. American Medical Recorder. 1828; 13:249.
- [65] Navarro-Blasco FJ, Sempere JM. Modification of the inflammatory activity of psoriatic arthritis in patients treated with extract of *Polypodium leucotomos* (Anapsos). British Journal of Rheumatology. 1998; 37:912.
- [66] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson B. Osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism. 2001 44:1237-1247.
- [67] Tirillini B. Fingerprints of *Uncaria tomentosa* leaf, stem and root bark decoction. Phytotherapy Research. 1996; 10:S67-S68.