

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Samuel Wanderson do Nascimento

Análise do uso de substâncias naturais de origem vegetal como potenciais tratamentos da
artrite reumatoide: uma revisão sistemática.

Governador Valadares

2023

Samuel Wanderson do Nascimento

Análise do uso de substâncias naturais de origem vegetal como potenciais tratamentos da artrite reumatoide: uma revisão sistemática.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Silva.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Silva

Governador Valadares

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Nascimento, Samuel Wanderson do Nascimento.

Análise do uso de substâncias naturais de origem vegetal como potenciais tratamentos da artrite reumatoide : uma revisão sistemática. / Samuel Wanderson do Nascimento Nascimento. - 2023.

68 p. : il.

Orientador: Fernando de Sá Silva Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2023.

1. revisão sistemática. 2. fitoterápicos. 3. extratos de plantas. 4. artrite reumatoide. 5. modelo de artrite. I. Silva, Fernando de Sá Silva, orient. II. Título.

Samuel Wanderson do Nascimento

Análise do uso de substâncias naturais de origem vegetal como potenciais tratamentos da artrite reumatoide: uma revisão sistemática.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Silva.

Aprovado em: 08/12/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Fernando de Sá Silva – Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares



Profa. Dra. Sandra Bertelli Ribeiro de Castro

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri



Prof. Dr. Caio César de Souza Alves

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por todas as bênçãos em minha vida, me sustentando por todos os percalços encontrados durante a minha jornada na graduação.

Agradeço também ao suporte dado por toda minha família, em especial aos meus pais, por sempre acreditar em meu potencial e por ter me dado forças em momentos críticos.

À Sandra, por todos os ensinamentos durante meus três anos de iniciação científica, sendo participante direto da escolha de seguir carreira acadêmica após a graduação. Além disso, gostaria de agradecer ao Fernando por toda atenção dada durante todo o período de formulação desse trabalho e à disponibilidade de toda a banca avaliadora.

Aos meus amigos da graduação, por terem me acompanhado durante as disciplinas, em processos de vitórias e fracassos, tornando o processo mais proveitoso.

E por fim, à Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, por proporcionar um ensino de qualidade e ferramentas fundamentais para o desenvolvimento profissional dos discentes, mesmo apresentando limitações fora ao seu alcance.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que tem sua origem desconhecida. A utilização de alternativas alopáticas diminui a inflamação e previne danos aos tecidos da articulação, porém apresenta diversos efeitos adversos. Nesse sentido, produtos derivados de plantas medicinais apresentam boa efetividade e baixo custo, sendo boas alternativas para a obtenção de novas modalidades de tratamento. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre os extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais utilizadas para tratamentos de artrite reumatoide em modelos experimentais *in vivo*. Esta é uma revisão sistemática, com a realização das buscas entre os dias 26 e 27 de junho de 2023. Foram pesquisados artigos publicados na língua inglesa no período de 01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2021 nas plataformas *MEDLINE/Pubmed*, *Scopus* e *Web of science*. Como resultado, 27 estudos utilizando extratos apresentaram resultados positivos para a regulação de citocinas pró-inflamatórias séricas envolvidas na AR, enquanto 28, utilizando substâncias isoladas de plantas medicinais, apresentaram tais resultados. Nesse sentido, 9 extratos diminuíram a concentração de citocinas com caráter anti-inflamatório e 6 substâncias isoladas demonstraram o mesmo resultado. Por fim, 10 extratos e 5 substâncias isoladas acarretaram na modulação dos parâmetros hematológicos, enquanto que 20 extratos e 7 substâncias isoladas apresentaram melhora dos parâmetros bioquímicos. O resultados encontrados sugerem que as substâncias naturais de origem vegetal analisadas podem se tornar substitutos da terapia convencional para a patologia, porém, novos estudos são necessários para a padronização e consolidação de novos tratamentos.

Palavras-chave: revisão sistemática; fitoterápicos; extratos de plantas; artrite reumatoide; modelo de artrite.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with an unknown origin. The use of allopathic alternatives decreases inflammation and prevents damage to joint tissues, yet it presents various adverse effects. In this regard, products derived from medicinal plants exhibit good effectiveness and low cost, serving as promising alternatives for developing new treatment modalities. The aim of this study is to conduct a systematic review on extracts and isolated substances from medicinal plants used for treating rheumatoid arthritis in in vivo experimental models. This is a systematic review conducted through searches between June 26th and 27th, 2023. Articles published in English from January 1st, 2021, to December 31st, 2021, were searched across the MEDLINE/PubMed, Scopus, and Web of Science platforms. As a result, 27 studies using extracts showed positive outcomes in regulating pro-inflammatory serum cytokines involved in RA, whereas 28 studies using isolated substances from medicinal plants displayed similar results. Specifically, 9 extracts decreased cytokine concentration with an anti-inflammatory profile, and 6 isolated substances demonstrated the same outcome. Lastly, 10 extracts and 5 isolated substances led to the modulation of hematological parameters, while 20 extracts and 7 isolated substances showed improvement in biochemical parameters. The findings suggest that the natural substances of plant origin analyzed could potentially serve as substitutes for conventional therapy for this pathology. However, further studies are necessary for standardizing and consolidating these new treatments.

Keywords: systematic review; phytotherapeutic drugs; plant extracts; rheumatoid arthritis; arthritis model.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	METODOLOGIA.....	13
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
3.1	PARÂMETROS AVALIADOS	15
3.2	MEDICINAS TRADICIONAIS.....	20
3.3	ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS	23
4	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27
	ANEXOS – Quadros suplementares	42
	APÊNDICES	73

ANÁLISE DO USO DE SUBSTÂNCIAS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL COMO POTENCIAIS TRATAMENTOS DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

ANALYSIS OF THE USE OF NATURAL PLANT-DERIVED SUBSTANCES AS POTENTIAL TREATMENTS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW.

Resumo: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que tem sua origem desconhecida. A utilização de alternativas alopáticas diminui a inflamação e previne danos aos tecidos da articulação, porém apresenta diversos efeitos adversos. Nesse sentido, produtos derivados de plantas medicinais apresentam boa efetividade e baixo custo, sendo boas alternativas para a obtenção de novas modalidades de tratamento. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre os extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais utilizadas para tratamentos de artrite reumatoide em modelos experimentais *in vivo*. Esta é uma revisão sistemática, com a realização das buscas entre os dias 26 e 27 de junho de 2023. Foram pesquisados artigos publicados na língua inglesa no período de 01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2021 nas plataformas *MEDLINE/Pubmed*, *Scopus* e *Web of science*. Como resultado, 27 estudos utilizando extratos apresentaram resultados positivos para a regulação de citocinas pró-inflamatórias séricas envolvidas na AR, enquanto 28, utilizando substâncias isoladas de plantas medicinais, apresentaram tais resultados. Nesse sentido, 9 extratos diminuíram a concentração de citocinas com caráter anti-inflamatório e 6 substâncias isoladas demonstraram o mesmo resultado. Por fim, 10 extratos e 5 substâncias isoladas acarretaram na modulação dos parâmetros hematológicos, enquanto que 20 extratos e 7 substâncias isoladas apresentaram melhora dos parâmetros bioquímicos. Os resultados encontrados sugerem que as substâncias naturais de origem vegetal analisadas podem se tornar substitutos da terapia convencional para a patologia, porém, novos estudos são necessários para a padronização e consolidação de novos tratamentos.

Palavras-chave: revisão sistemática; fitoterápicos; extratos de plantas; artrite reumatoide; modelo de artrite.

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with an unknown origin. The use of allopathic alternatives decreases inflammation and prevents damage to joint tissues, yet it presents various adverse effects. In this regard, products derived from medicinal plants exhibit good effectiveness and low cost, serving as promising alternatives for developing new treatment modalities. The aim of this study is to conduct a systematic review on extracts and isolated substances from medicinal plants used for treating rheumatoid arthritis in in vivo experimental models. This is a systematic review conducted through searches between June 26th and 27th, 2023. Articles published in English from January 1st, 2021, to December 31st, 2021, were searched across the MEDLINE/PubMed, Scopus, and Web of Science platforms. As a result, 27 studies using extracts showed positive outcomes in regulating pro-inflammatory serum cytokines involved in RA, whereas 28 studies using isolated substances from medicinal plants displayed similar results. Specifically, 9 extracts decreased cytokine concentration with an anti-inflammatory profile, and 6 isolated substances demonstrated the same outcome. Lastly, 10 extracts and 5 isolated substances led to the modulation of hematological parameters, while 20 extracts and 7 isolated substances showed improvement in biochemical parameters. The findings suggest that the natural substances of plant origin analyzed could potentially serve as substitutes for conventional therapy for this pathology. However, further studies are necessary for standardizing and consolidating these new treatments.

Keywords: systematic review; phytotherapeutic drugs; plant extracts; rheumatoid arthritis; arthritis model.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que tem sua origem desconhecida (Mashaal *et al.*, 2023). É uma patologia que afeta significativamente a rotina dos pacientes, visto que suas características interferem diretamente nas atividades cotidianas. Seus sintomas incluem dor, inchaço, calor, comprometimento da função das articulações afetadas (sintomas inflamatórios característicos), rigidez, distorção óssea e cartilaginosa (casos mais avançados) (Makkar *et al.*, 2023; Mashaal *et al.*, 2023). Danos ósseos e cartilagosos geralmente afetam: punhos, dedos, cotovelos, tornozelos e joelhos – entre outros tecidos (Qu *et al.*, 2023; Sajid-ur-Rehman *et al.*, 2023). Sua patogênese é intimamente relacionada com a infiltração de células e mediadores inflamatórios no tecido sinovial, aos quais induzem a proliferação celular e hiperplasia, tal processo é denominado de “pannus” - responsável pela destruição dos tecidos ósseos/cartilagosos adjacentes (Jepkorir *et al.*, 2023; Sattar *et al.*, 2023).

As citocinas (principalmente a IL-1 β , IL-6 e TNF α) são mediadores que desempenham um papel crucial no aumento da inflamação e sua perduração. Neste espectro, são alvos comumente utilizados na formulação de tratamentos (Jepkorir *et al.*, 2023; Mashaal *et al.*, 2023). As alternativas disponíveis atualmente incluem as “drogas modificadoras da evolução de doenças reumáticas” (como o metotrexato, azatioprina, hidroxicloroquina e sulfassalazina), anti-inflamatórios não-esteroidais (conhecidos como AINEs - exemplos: diclofenaco, meloxicam, ibuprofeno e naproxeno), corticosteroides e agentes biológicos – sendo utilizados para a diminuição da inflamação e na prevenção de danos teciduais da articulação (Zhou *et al.*, 2023). Porém, com a utilização de muitos desses compostos, é característica a apresentação de diversos efeitos adversos, como sintomas gastrointestinais, toxicidade reprodutiva e efeitos cardiotóxicos – além de que certos tipos de medicamentos apresentam custos elevados (Sajid-ur-Rehman *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2023).

Visando contornar tais problemas, produtos derivados de plantas medicinais é uma modalidade clássica no tratamento de doenças em diversos países (como na China e Índia), sendo pertencentes às suas respectivas medicinas tradicionais, apresenta boa efetividade e baixo custo (Mashaal *et al.*, 2023; Ministério de Ayush, 2022; Xu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019). Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre os extratos e substâncias isoladas de

plantas medicinais utilizadas para tratamentos de artrite reumatoide em modelos experimentais in vivo.

2 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos para a revisão sistemática, foram feitas buscas nas plataformas *MEDLINE/Pubmed*, *Scopus* e *Web of science*, entre 26 e 27 de junho de 2023, para artigos publicados na língua inglesa no período de 01 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2021. Todos os descritores foram utilizados nas flexões singular e plural, os quais foram previamente consultados na plataforma DeCS/MeSH, sendo: "Collagen-Induced Arthritis"; "Collagen-Antibody-Induced Arthritis"; "Zymosan-Induced Arthritis"; "Antigen-Induced Arthritis"; "Methylated BSA Model"; "Methylated Bovine Serum Albumin (mBSA) Antigen-Induced Arthritis"; "Spontaneous Arthritis Models"; "Spontaneous Transgenic Models of Arthritis"; "Pristane Induced Arthritis"; "Oil-Induced Arthritis"; "Adjuvant Induced Arthritis"; "Streptococcal Cell-Wall"; "Cartilage Protein Induced Arthritis"; "Herbal Medicine"; "Medicinal Plant"; "Plant, Medicinal"; "Phytochemical"; "Plant"; "Fruit"; "Phytonutrient"; "Extract"; "Plant Extract"; "Natural Product"; "Biological Product"; "Natural"; "Herbal Therapy"; "Herbal Therapies"; "Phytotherapy"; "Plant-Derived Natural Compound".

Já em relação aos filtros de busca selecionados para as plataformas *Scopus* e *Web of Science*, foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livro e correções, sendo incluídos "article", "conference paper", "note", "short survey", "letter", "undefined", "early access" e "meeting abstract". No caso da *MEDLINE/Pubmed*, foram utilizados tais filtros: "classical article"; "clinical study"; "clinical trial"; "clinical trial protocol"; "clinical trial, phase I"; "clinical trial, phase II"; "clinical trial, phase III"; "clinical trial, phase IV"; "clinical trial, veterinary"; "comparative study"; "consensus development conference"; "consensus development conference, nih"; "controlled clinical trial"; "evaluation study"; "guideline"; "introductory journal article"; "journal article"; "letter"; "multicenter study"; "news"; "newspaper article"; "observational study"; "observational study, veterinary"; "periodical index"; "practice guideline"; "randomized controlled trial"; "research support, american recovery and reinvestment act"; "research support, n.i.h."; "extramural, research support, n.i.h."; "intramural, research support, non-u.s. gov't"; "research support, u.s. gov't, non-p.h.s."; "research support, u.s. gov't, p.h.s."; "research support, u.s. gov't" e "validation study".

Em relação ao processo elegibilidade, foram utilizados trabalhos que tinham como objeto de estudo o uso de substâncias providas de plantas para o tratamento de AR e utilizando modelos

in vivo - sendo eliminados artigos que utilizavam produtos farmacológicos sintéticos ou associações destes com produtos naturais.

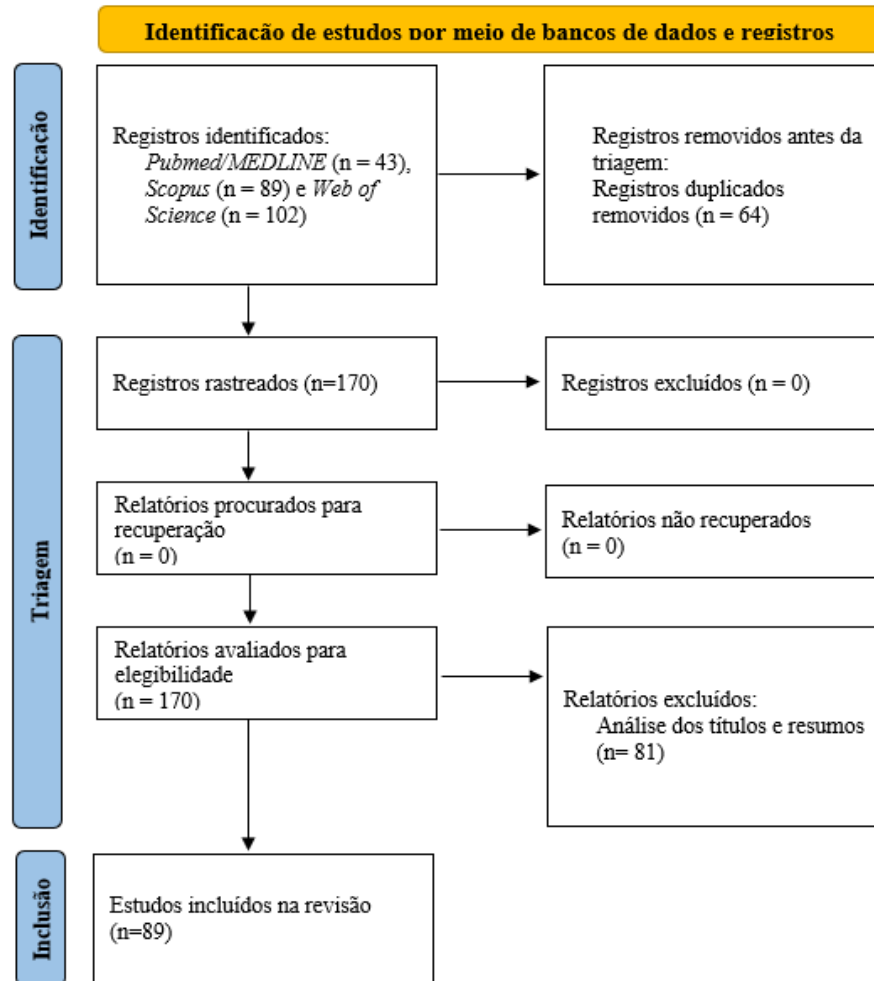
Para evitar vieses, a seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas de forma independente por três revisores, com posterior reunião de consenso para resolução de discrepâncias. Foram considerados: a patologia estudada; o modelo de indução *in vivo* e como foi induzido; a concentração do indutor do modelo; o animal utilizado, suas características, linhagem e suas condições de criação; as plantas e suas respectivas partes utilizadas, além dos compostos majoritários; a utilização de extratos ou substâncias isoladas e o método de extração; as dosagens utilizadas do tratamento; a via de administração e a existência da utilização de nanocompostos e lipossomas como carreadores. Nisso, os resultados selecionados foram os aspectos morfológicos, citocinas séricas, fatores bioquímicos e hematológicos, aspectos histológicos e radiográficos.

A revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page, 2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da utilização da plataforma PRISMA (Figura 1), após a aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 89 artigos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos.



Fonte: Page (2021).

3.1 PARÂMETROS AVALIADOS

A presente revisão verificou artigos que apresentaram resultados positivos no tratamento de modelos animais para AR, sendo avaliados níveis de citocinas e parâmetros morfológicos, hematológicos, bioquímicos e histológicos. Dentre esses artigos, identificou-se alguns

agrupamentos que se destacaram, como: medicina tradicional chinesa, medicina tradicional indiana (Ayurveda), alimentos funcionais e nutracêuticos.

Dos artigos presentes, 27 utilizando extratos como objetos de estudo apresentaram resultados positivos para a regulação de citocinas pró-inflamatórias séricas envolvidas na AR (Quadro suplementar 1), sendo eles: Silpavathi; Das; Das (2021); Li, *et al.* (2021); Kamal *et al.* (2021); Liu.; Su (2021); Pan *et al.* (2021); Xie *et al.* (2021); Wang, R. *et al.* (2021); Kim, I. *et al.* (2021a); Park *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021a); Sakr *et al.* (2021); He *et al.* (2021); Su *et al.* (2021); Lin, J. *et al.* (2021); Yang *et al.* (2021); Das; Bose; Das (2021); Si *et al.* (2021); Öz *et al.* (2021); Akhtar *et al.* (2021); Babu *et al.* (2021); Shokry *et al.* (2021); Singh *et al.* (2021); Zhang, H. *et al.*, (2021); Ha *et al.* (2021); Das *et al.* (2021); Wei, M. *et al.* (2021); Pai *et al.* (2021). Em relação às análises utilizando substâncias isoladas derivadas de plantas medicinais, obtiveram-se 28 artigos: Li, Y. *et al.* (2021); Zuo *et al.* (2021); Meng *et al.* (2021); Zhao *et al.* (2021); Rinkunaite *et al.* (2021); Liao *et al.* (2021); Chen *et al.* (2021); Castejón *et al.* (2021); Wu *et al.* (2021); Kim, M. *et al.* (2021); Xiong *et al.* (2021); Abbas; El-Deeb; Zewail (2021); Yu *et al.* (2021); Munir *et al.* (2021); Sun, Y. *et al.* (2021); Huang *et al.* (2021); Zhang, C. *et al.* (2021); Deng *et al.* (2021); Mohanty *et al.* (2021); Tang *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021b); Shang *et al.* (2021); Lin, J. *et al.* (2021); Wei; Liu; Li (2021); Alolga *et al.* (2021); Wang, D. *et al.* (2021); Wang, X. N. *et al.* (2021); Hong *et al.* (2021). Entretanto, no que tange aos artigos que utilizaram extratos como objeto de análise, 9 demonstraram mudanças significativas positivas nas concentrações de citocinas com caráter anti-inflamatório (Quadro suplementar 1): Kamal *et al.* (2021); Liu.; Su (2021); Pan *et al.* (2021); Sakr *et al.* (2021); He *et al.* (2021); Su *et al.* (2021); Yang *et al.* (2021); Shokry *et al.* (2021); Zhang, H. *et al.* (2021). Já no que se diz respeito às substâncias isoladas, 6 estudos obtiveram resultados positivos na regulação das citocinas anti-inflamatórias: Chen *et al.* (2021); Wu *et al.* (2021); Sun, Y. *et al.* (2021); Mohanty *et al.* (2021); Shang *et al.* (2021); Wang, D. *et al.* (2021) - ao analisar os estudos citados, é possível observar a repetição destes nos parâmetros supracitados (sendo algo recorrente aos demais achados que serão discutidos posteriormente).

As citocinas séricas pró-inflamatórias (como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α) estão envolvidas na patogênese da AR (Das; Bose; Das, 2021; Khan *et al.* 2020) e apresentam-se elevadas devido a produção pelas células inflamatórias, como macrófagos, linfócitos T e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) presentes na sinóvia, acarretando um caráter patogênico crônico (Aryaeian *et al.*, 2019; Li, W. X. *et al.*, 2021; Önnheim *et al.*, 2022). Além disso, consideram-se que tais agentes

são um dos responsáveis pela degradação da cartilagem articular (Önnheim *et al.*, 2022). Já no caso das citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β), essas são responsáveis por suprimir diversos tipos de células que estão envolvidas na inflamação (Sakr *et al.*, 2021).

Diante disso, certos artigos apresentaram resultados satisfatórios em relação ao controle da concentração das citocinas séricas e os parâmetros morfológicos. Sendo um dos exemplos dos extratos de destaque, a *Ardisia solanacea* (Poir.) Roxb é uma planta utilizada na medicina tradicional chinesa (MTC), Índia e em outros países asiáticos (como Vietnã, Malásia, Indonésia, etc.), aplicada em casos de diarreia, reumatismo, febres e dores - com uso popular de caráter imunomodulador, antimicrobiano, anti-helmíntico, dentre outros (Anjum *et al.*, 2019; Silpavathi; Das; Das, 2021). Em ratos *Wistar* (albinos) tratados com os extratos das folhas de *Ardisia solanacea* (acetato de etila, metanólico e aquoso - 250 e 500 mg/kg), houve melhora em vários parâmetros avaliados (Quadro suplementar 1), diminuindo o nível de citocinas séricas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e aprimorando os parâmetros morfológicos (diminuiu o índice e pontuação artrítica e aumentou o peso corporal) (Silpavathi; Das; Das, 2021).

Ademais, a *Caragana stenophylla* é um arbusto encontrado na China, o uso de sua raiz acarreta em efeitos positivos no tratamento da AR, apresentando propriedades tônicas e analgésicas. A utilização do extrato etanólico das raízes da planta no tratamento de modelos experimentais murinos (*Sprague-Dawley* – *Collagen Induced Arthritis* – CIA) nas doses de 120, 240 e 480 mg/kg, foram capazes de diminuir significativamente as concentrações séricas de IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, além de aumentar as concentrações de IL-10 (Quadro suplementar 1). Além disso, foi capaz de diminuir o índice de artrite e o volume das patas dos ratos analisados (Pan *et al.*, 2021). A *Rhamnella gilgitica* é pertencente à medicina tradicional tibetana, sendo utilizado o tronco seco em preparações orais, sendo empregada no tratamento de dor, edema e reumatismo. A utilização de seu extrato de acetato de etila (cerne) em ratos *Wistar* (CIA) acarretou em mudanças significativas em citocinas pró e anti-inflamatórias (diminuição de IL-1 β , IL-6, IL-17 e aumento de IL-4 e IL-10), além de apresentar aumento do peso corporal e diminuição do índice de artrite e edema de pata (Su *et al.*, 2021). Já a *Hedera helix* é uma planta distribuída em vários continentes (como Ásia, Europa, África, além de ser encontrada na América do Norte), a qual é utilizada como ornamento ou para o uso popular no tratamento de resfriados, tosse e inflamações bronquiais crônicas. Ao analisar os efeitos do extrato etanólico das folhas (Quadro suplementar 1) em tratamentos experimentais (ratos *Wistar*, AIA – *Adjuvant Induced Arthritis*),

houve modulação de uma gama de citocinas séricas (diminuição de TNF- α , IL-6, IL-1 β e aumento de IL-10 e IL-13), aumento do peso corporal e diminuição dos volume e edema de pata (Shokry *et al.*, 2021).

Entretanto, a utilização de substâncias isoladas de vegetais também acarretou em resultados proeminentes em certas análises presentes no Quadro suplementar 2. A espécie *Trillium tschonoskii* Maxim é uma planta perene também encontrada na China, a qual apresenta a “Paris saponin VII” como um de seus principais metabólitos ativos. Com seu uso (2,5, 5 e 10 mg/kg) em modelos *in vivo* (ratos *Sprague Dawley* – AIA), houve diminuição significativa de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e modulação de diversos parâmetros morfológicos (aumentou peso corporal, diminuiu índice artrítico, edema e diâmetro de pata (Meng *et al.*, 2021). Ademais, a umbeliferona é uma cumarina encontrada na *Agele marmilosa* (que também pode ser encontrada em outras plantas presentes na China, como *Prunellae Spica*, *Eucommiae Folium* e *Angelicae Dahuricae Radix*). Ela apresenta efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios (Cai *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2021). Ao utilizar o doses de 10, 20 e 40 mg/kg do composto em ratos (*Swiss Wistar* - AIA), houve melhora significativa das concentrações das citocinas séricas (diminuição de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17 e aumento de IL-10 e TGF- β), aumento do peso corporal, diminuição do diâmetro de pata e pontuação artrítica (Quadro suplementar 2) (Wu *et al.*, 2021).

Madhuca indica J. F. Gmel é um vegetal também presente na Índia utilizado popularmente para o tratamento de inflamações, edemas, queimaduras, diabetes, dentre diversas outras propriedades (Shabbir *et al.*, 2023; Tang *et al.*, 2021). O tratamento com o composto isolado da planta, 3,5,7,3',4'-Pentahidroxi-flavona (5, 10 e 20 mg/kg), em modelos *in vivo*, aprimorou os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (diminuíram IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e parâmetros morfológicos (aumentou o peso corporal e diminuiu o edema e diâmetro de pata - Quadros suplementares 2 e 3) (Tang *et al.*, 2021). A *Caralluma quadrangula* (Forssk.) é um arbusto suculento comumente encontrado na Arábia Saudita, com usos tradicionais para tratar AR, úlceras e diabetes. O “russelioside B” é o principal glicosídeo de pregnano encontrado em tal espécie (Said *et al.*, 2023; El-Shiekh *et al.*, 2021b). Nesse sentido, ao tratar modelos experimentais (AIA - ratos *Wistar*) com a substância isolada das partes aéreas do vegetal supracitado (25 e 50 mg/kg), houve diminuição significativa de TNF- α , IL-6 e IL-1 β e melhora em alguns parâmetros morfológicos (edema e volume de pata, apesar de apresentar redução do peso corpóreo) (El-Shiekh *et al.*, 2021b).

Já a *Dendrobium huoshanense* é uma erva perene comestível pertencente a MTC, a qual seu caule é utilizado nessa modalidade de medicina para o tratamento de inchaço e rigidez de articulações. Também obtendo resultados satisfatórios, a utilização de seu polissacarídeo do caule em modelos experimentais (camundongos DBA/1J – CIA) acarretou em modulação das citocinas séricas (diminuição de IL-1 β , IL-6, IL-17 e TNF- α e aumento de IL-10 e TGF- β 1) e diminuição da pontuação artrítica e diâmetro de pata (Shang *et al.*, 2021).

Em relação às mudanças nos demais parâmetros séricos, 10 estudos apresentaram a utilização de extratos que acarretaram na modulação dos parâmetros hematológicos: Silpavathi; Das; Das (2021); Rao; Rao.; Satishchandra (2021); Majeed *et al.* (2021); Daram *et al.* (2021); Arora; Itankar (2021); Das; Bose; Das (2021); Hussain *et al.* (2021); Akhtar *et al.* (2021); Das (2021); Sadalage *et al.* (2021). Ademais, 5 artigos utilizando substâncias isoladas de plantas apresentaram modulação de tais parâmetros: Premrajan *et al.* (2021); Wu *et al.* (2021); Tang *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021b); Wei; Liu; Li (2021). Nesse espectro, 20 demonstraram melhora dos parâmetros bioquímicos, sendo: Silpavathi; Das; Das (2021); Kamal *et al.* (2021); Majeed *et al.* (2021); Liu; Su (2021); Wang, R. *et al.* (2021); Arora; Itankar (2021); Park *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021a); Sakr *et al.* (2021); Yang *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021c); Das; Bose; Das (2021); Hussain *et al.* (2021); Akhtar *et al.* (2021); Chikatipalli; Saravanakumar; Bannoth (2021); Babu *et al.* (2021); Singh *et al.* (2021); Das (2021); Sadalage *et al.* (2021); Aswathy *et al.* (2021). No que se diz às substâncias isoladas, 7 regularam os parâmetros supracitados: Premrajan *et al.* (2021); Wu *et al.* (2021); Munir *et al.* (2021); Mohanty *et al.* (2021); Tang *et al.* (2021); El-Shiekh *et al.* (2021b); Wei; Liu; Li (2021).

As mudanças nos parâmetros hematológicos refletem certas características inerentes à doença. No que se diz respeito às diminuições da hemoglobina e na contagem de eritrócitos, é característica a apresentação de anemia por deficiência de ferro, sendo decorrente da perda sanguínea gastrointestinal (como no uso de medicamentos), causas iatrogênicas ou até mesmo na coexistência de outras doenças autoimunes no indivíduo (Nikiphorou *et al.*, 2019; Silpavathi; Das; Das, 2021). A velocidade de hemossedimentação (VHS) encontra-se aumentada em inflamações agudas (como na AR), visto que há maior liberação de reagentes de fase aguda, causando empilhamento de eritrócitos, aumentando a velocidade de sedimentação (Gori *et al.*, 2023; Paydar-Darian *et al.*, 2019). Já na série branca, a liberação exacerbada das citocinas supracitadas provoca maior ativação de plaquetas e maiores contagens de leucócitos (Silpavathi; Das; Das, 2021).

Conforme é apresentado no Quadro suplementar 3, em relação à utilização de extratos como objeto de estudo: 15 artigos apresentaram diminuição de PCR e FR; 4 modularam os níveis de anti-CCP; 8 diminuíram o TGO; 9 reduziram a concentração de TGP e 7 diminuíram os níveis de ALP. Já no que se diz à utilização de substâncias isoladas: 4 artigos apresentaram diminuição de PCR e FR; 1 modulou os níveis de anti-CCP; 4 diminuíram o TGO; 4 reduziram a concentração de TGP e 4 diminuíram os níveis de ALP.

Nesse sentido, a proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado na ocorrência de inflamação. É característico sua elevada concentração na AR, gota, doenças cardiovasculares, dentre outras (Paydar-Darian *et al.*, 2019; Smilowitz *et al.*, 2021). O fator reumatoide (FR) e o anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são autoanticorpos biomarcadores da AR que atuam contra a citrulina presente em anticorpos, devido a perda de tolerância a essas moléculas (Aiewruengsurat *et al.*, 2023). Valores elevados de ambos são relacionados com a doença, porém o FR não tem uma especificidade muito elevada e o anti-CCP tem sido proposto como um fator de mau prognóstico (Reyes-Pérez *et al.*, 2019). As enzimas transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), e fosfatase alcalina (ALP), são marcadores de lesão hepática e são comumente utilizados como parâmetros de avaliação no tratamento de AR, visto que têm relação na produção compostos biologicamente ativos, como as bradicininas, impulsionando o processo inflamatório (Singh *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2021).

3.2 MEDICINAS TRADICIONAIS

Em relação às localizações dos usos das plantas presentes nesta revisão, 17 estudos analisaram extratos de plantas ou preparações vegetais que contêm uso disseminado na Índia (sendo 8 participantes do sistema Ayurveda), enquanto que 19 eram provindos da China (com 10 integrantes da MTC). Desses, 18 artigos apresentaram substâncias isoladas de plantas utilizadas como tratamento medicinal provindas da China, com 10 componentes da MTC. Ademais, somente 3 compostos são derivados da Índia. Tais resultados demonstram que ambos os países concentram uma grande variedade de vegetais com potencial medicinal.

Um dos sistemas de medicina originário da Índia, conhecido como Ayurveda, apresenta histórico de uso de aproximadamente 5000 anos, com a característica marcante da utilização de

produtos derivados de plantas. Segundo essa modalidade de medicina tradicional, o manejo das doenças consiste na gestão do estilo de vida, considerando aspectos físicos, mentais e espirituais. Tal sistema de medicina é amplamente utilizado na região, visto que 80-90% da população indiana relata sua utilização em cuidados primários à saúde. Certas plantas aiurvédicas apresentam amplo uso global, como a *Curcuma longa*, *Aloe vera* e *Withania somnifera* (Ministério de Ayush, 2022).

Nesse sentido, a *Withania somnifera* é aplicada como imunomodulador e em doenças musculoesqueléticas. Nos resultados apresentados (Quadro suplementar 1), os grupos de tratamento apresentaram um diâmetro de pata menor que os controles artríticos. Além disso, um artigo avaliou a associação *Ricinus communis* e *Withania somnifera*, demonstrando resultados satisfatórios: diminuição da pontuação artrítica e edema de pata aliados ao aumento do peso corporal (Quadros suplementares 1 e 3). Também houve declínio de diversos fatores bioquímicos (PCR, FR, ALP, TGP e TGO), melhorias na análise histológica e radiológica e dos fatores hematológicos (Hussain *et al.*, 2021; Uthirapathy, 2021).

Ademais, na Ayurveda o tratamento medicinal pode utilizar vegetais separados ou preparações utilizando a mistura de várias plantas, sendo denominadas como formulações “poli-herbais”. Tais formulações apresentam menos efeitos colaterais, com efetividade até mesmo em baixas doses (Abraham; Mathew; Samuel, 2020). Nesse sentido, a presente revisão apresenta resultados positivos relativos a esses tipos de preparações.

O líquido fermentado denominado “Balarista” compreende a mistura de 12 componentes (*Sida cordifolia* L., *Withania somnifera* L. Dunal, *Saccharum officinarum* L., *Woodfordia fruticosa*, *Ipomoea digitata*, *Ricinus communis*, *Alpinia galanga*, *Elettaria cardamomum*, *Paederia foetida*, *Syzygium aromaticum* L. Merr. & L.M. Perry, *Vetiveria zizanioids*, *Tribulus terrestris*) (Das *et al.*, 2021), sendo comumente utilizada no tratamento de paralisias, como diurético, tônico e em doenças autoimunes - e dentre elas, a AR. (Sekar; Mariappan, 2008). Em ambos os estudos apresentados nos Quadros suplementares 1 e 3, comparados com os modelos artríticos estabelecidos, tal formulação regulou significativamente os níveis séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGO, TGP, ALP, PCR, FR, proteínas totais, além de ter aprimorado os parâmetros apresentados das séries vermelha (aumentaram concentração de hemoglobina e contagem de eritrócitos) e branca (diminuiu a contagem de leucócitos e de plaquetas). Nesse aspecto, também apresentaram resultados satisfatórios no que se diz aos parâmetros morfológicos murinos (diminuiu a pontuação

artrítica, o diâmetro de pata e aumentou o peso corporal), radiológicos (atenuou inchaço dos tecidos) e histológicos (os animais apresentaram diminuição da hiperplasia sinovial, formação de *pannus*, erosão cartilaginosa e óssea). (Das; Bose; Das, 2021; Das *et al.*, 2021)

Em relação à MTC, ela é praticada há milhares de anos na China e países próximos, sendo característica de ser utilizada em vários tipos de condições, inclusive as mais complexas - como em casos de doenças autoimunes, em especial a AR (Xu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019). Da mesma forma que a Ayurveda, a utilização de compostos “poli-herbais” é recorrente nesse sistema de medicina tradicional, visando obter efeitos sinérgicos.

Nesse sentido, ao analisar os Quadros suplementares 1 e 3, muitas formulações “poli-herbais” obtiveram resultados satisfatórios no controle dos parâmetros artríticos. A formulação “Qing-Luo-Yin” (*Radix Sophorae flavescens*, *Caulis Sinomenium acutum*, *Cortex Phellodendri chinensis* e *Rhizoma Dioscoreae hypoglaucae*) é utilizada no tratamento do calor acarretado pela AR. Nos estudos apresentados, os tratamentos dos animais regularam significativamente as concentrações de IL-2, IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e TNF- α ; além de ter aprimorado os parâmetros globais de artrite e histológicos (Quadros suplementares 1 e 3) (Si *et al.*, 2021; Wang, R. *et al.*, 2021). Já a decocção “Wutou” (*Glycyrrhizae Radix Preparata*, *Ephedrae Herba*, *Paeoniae Radix Alba*, *Aconiti Radix Cocta* e *Astragali Radix*) é comumente utilizada como anti-inflamatório e para o alívio da dor (Ba *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2021). Conforme é apresentado nos dois artigos presentes nos Quadros suplementares 1 e 3, a utilização da preparação atenuou a concentração de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , além de ter aprimorado parâmetros histológicos (Ba *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2021). Outra formulação componente da MTC é a decocção “Erteng Tongbi” (*Celastrus orbiculatus* Thunb. e *Spatholobus suberectus* Dunn.), a qual apresenta efeitos benéficos contra a AR (apesar do mecanismos dos componentes não serem explorados). Sua utilização (Quadros suplementares 1 e 3) demonstrou diminuição das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), melhora dos parâmetros morfológicos (aumentou o peso corporal, diminuiu a pontuação artrítica e diâmetro de pata) e aprimorou parâmetros histológicos (Wei, M. *et al.*, 2021).

Por fim, outras formulações chinesas também apresentaram resultados satisfatórios. O “Fufang Shatai Heji” é um líquido coletado da decocção secundária de diversas plantas (principalmente a *Glycyrrhiza Uralensis*, *Radix Ophiopogonis*, *Radix Astragali*, *Radix Pseudostellariae*, *Radix Adenophorae*, *Rehmannia glutinosa*, *Triticum aestivum*, *Prunella vulgaris*

e *Dendrobium nobile*). Seu principal constituinte é denominado de “Astragaloside IV”, ao qual apresenta efeitos imunomoduladores (Fan *et al.*, 2020). A utilização da formulação diminuiu a pontuação artrítica e edema da pata, além de ter prevenido a destruição da cartilagem e inflamação do joelho e tornozelo de camundongos (Quadros suplementares 1 e 3) (Fan *et al.*, 2021). Além dessa composição apresentada, a decocção “Longteng” (*Dioscorea nipponica*, “Honeysuckle stem”, *Sinomenium acutum*, *Paeonia lactiflora* Pall, *Artemisia annua* e *Trachelospermum jasminoides*) contém componentes que apresentam efeitos anti-inflamatórios. Nos Quadros suplementares 1 e 3, tal administração do composto modulou a concentração das citocinas (diminuiu IFN- γ , IL-17 e aumentou IL-4), além diminuir a pontuação artrítica, diâmetro de pata, pontuações de inflamação sinovial, danos na cartilagem e erosão óssea da pata (Zhang, H. *et al.*, 2021).

3.3 ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS

Na presente revisão foi observada a aparição de trabalhos que avaliaram alimentos funcionais e nutracêuticos no desenvolvimento da AR, como o estudo do potencial antiartrítico do gengibre (*Zingiber officinale*), tangerina (*Citrus reticulata*), limão doce (*Citrus limetta*), substâncias derivadas da toranja (“naringin” e “naringenin”), alecrim (*Rosmarinus officinalis* L - ácido rosmarínico), curcumina e resveratrol. Os alimentos funcionais, apesar de terem várias definições diferentes de acordo com os autores/legislações, podem ser entendidos dessa maneira: são aqueles que fazem parte da dieta do indivíduo (consumidos em sua forma habitual), porém, além de apresentarem um caráter nutritivo, promovem benefícios ao estado de saúde, na prevenção de doenças ou promoção do bem-estar - que tenham tais propriedades comprovadas cientificamente (Salgado, 2017).

Sendo um integrante do grupo, o gengibre (*Zingiber officinale*) é um vegetal muito utilizado pela população para o uso culinário e com finalidades curativas, em casos de gripes e resfriados, para o tratamento de febre, tosse e como anti-inflamatório (Aryaeian *et al.*, 2019). Em estudos realizados com a espécie de forma conjugada (*Zingiber officinale*, *Colchicum luteum* e *Strychnos nux-vomica*) e isolada, revelaram-se, em comum, que o tratamento acarretou na diminuição significativa de IL-6, TNF- α e IL-17; e melhora nos parâmetros histológicos e articulares de

modelos experimentais (Quadro suplementar 3) (Mian; Tajuddin; Upadhyay, 2021; Öz *et al.*, 2021).

As frutas cítricas apresentam uma diversidade de espécies componentes dos alimentos funcionais. A tangerina (*Citrus reticulata*) apresenta ampla variedade de metabólitos secundários diferentes (as quais apresentam propriedades antioxidantes e antimicrobianas), sendo o D-limoneno o principal composto presente na casca - possuindo ação antibacteriana proeminente (Torshabi; Moadabshoar; Negahban, 2023). Nesse espectro, em relação aos resultados presentes nos Quadros suplementares 1 e 3, em um estudo utilizando o extrato hidroalcoólico da casca da tangerina (50 mg/kg) em ratos albinos (induzidos pelo modelo experimental AIA), houve a melhora significativa dos níveis das citocinas séricas (redução de TNF α , IL-1 β ; e aumento de IL-4 e IL-10), diminuição do diâmetro dos tornozelos, diminuição da concentração sérica de FR e melhora dos parâmetros histológicos (Sakr *et al.*, 2021).

Ademais, uma fruta bastante consumida no meio culinário, sendo muito utilizada para a produção de sucos, o limão doce (*Citrus limetta* Risso) também apresenta vários compostos benéficos para a saúde em sua casca, como vitaminas e flavonoides (Babu *et al.*, 2021). Em uma análise, utilizando o extrato etanólico da casca da fruta em ratos *Charles Foster* induzidos pelo modelo CIA, houve mudanças significativas nos níveis das citocinas (redução de TNF- α , IL-6 e IL-17A), diminuição do índice artrítico, diminuição do PCR e melhora dos parâmetros histológicos (Babu *et al.*, 2021).

Já os nutracêuticos, da mesma forma que os alimentos funcionais, não possuem amplo consenso em relação à sua definição e regulamentação (Fernandes, 2016). Segundo o site oficial do Governo do Canadá (Canadá, 2013), há uma definição para essa classe de compostos:

Um nutracêutico é um produto isolado ou purificado de alimentos que geralmente é vendido em formas farmacêuticas geralmente não associadas a alimentos. Foi demonstrado que um nutracêutico tem um benefício fisiológico ou fornece proteção contra doenças crônicas.

Tais divergências de definições são devidas à ampla gama de apresentações desses compostos, podendo apresentar-se na formas de bebidas, sopas, a base de plantas, compostos isolados, dentre outros (Fernandes, 2016).

Nesse sentido, a cúrcuma (também chamada de açafrão-da-terra - *Curcuma longa* L.) é um vegetal também muito utilizado no meio alimentício, o qual se extrai o nutracêutico denominado curcumina (composto polifenólico hidrofóbico), que apresenta efeitos antiartríticos, anti-inflamatórios e antioxidantes (Abbas; El-Deeb; Zewail, 2021; Rinkunaite *et al.*, 2021). O resveratrol é principalmente encontrado em uvas e derivados. Este composto polifenólico, apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, dentre outras (Bao *et al.*, 2023). Nos resultados apresentados nos Quadros suplementares 2 e 3, em dois estudos utilizando a curcumina como tratamento de modelos experimentais, houve a diminuição de TNF- α (Abbas; El-Deeb; Zewail, 2021; Rinkunaite *et al.*, 2021). No artigo em que há combinação de curcumina e resveratrol em nanocarreadores coloidais, houve a melhora dos parâmetros histológicos (Abbas; El-Deeb; Zewail, 2021).

A toranja (*Citrus×paradisi*), uma fruta utilizada na MTC e com uso alimentício, apresenta em sua composição o nutracêutico denominado de *naringin*, que apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Mohanty *et al.*, 2021). Em um estudo utilizando a substância de forma livre e em nanopartículas (20 mg/kg, ratos Wistar - AIA), houve a diminuição das citocinas inflamatórias (INF- γ , IL-6 e TNF- α), aumento de IL-10, aumento do peso corporal e diminuição dos demais parâmetros morfológicos (edema e diâmetro de pata), e diminuição de PCR e FR (Mohanty *et al.*, 2021). Em outro artigo, utilizando a aglicona de *naringin* denominada de *naringenin*, ao tratar ratos albinos (40 mg/kg, AIA) com o composto na forma livre e com nanopartículas, houve diminuição significativa de IL-6 e TNF- α , do inchaço de tornozelo, do fator reumatoide e da inflamação articular (na análise histopatológica) (Munir *et al.*, 2021).

Portanto, produtos naturais básicos, muitos deles sendo componentes da dieta da população ou utilizados frequentemente para o tratamento de doenças habituais, apresentam efeitos significativos no controle dos parâmetros da AR em modelos experimentais, mesmo em sua forma nativa (como nos alimentos funcionais), extratos ou substâncias isoladas. Entretanto, novos estudos devem ser desenvolvidos visando concretizar novos tratamentos.

4 CONCLUSÃO

Várias classes de medicamentos já são utilizadas para o tratamento da AR, porém, muitos apresentam efeitos adversos e custos elevados. A utilização de plantas medicinais e seus derivados se torna uma ótima alternativa, pela sua efetividade e baixo custo. Os resultados encontrados na revisão demonstraram que tais compostos apresentaram impactos na redução dos parâmetros relacionados com a AR, como nas citocinas séricas e parâmetros morfológicos, hematológicos, bioquímicos e histológicos. Tais achados sugerem que esses produtos podem se tornar substitutos da terapia convencional para a patologia, porém, novos estudos são necessários para a padronização e consolidação de novos tratamentos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, H.; EL-DEEB, N. M.; ZEWAIL, M. PLA-coated Imwitor[®] 900 K-based herbal colloidal carriers as novel candidates for the intra-articular treatment of arthritis. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 26, n. 6, p. 682–692, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1920617>. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1920617>. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

ABRAHAM, A.; MATHEW, L.; SAMUEL, S. HPLC analysis of Pathyashadangam kwath, a classical Ayurvedic polyherbal formulation. **Materials Today: Proceedings**, v. 25, p. 115–121, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.12.165>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.12.165>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

AIEWRUENGSURAT, D. *et al.* Correlation of rheumatoid and cardiac biomarkers with cardiac anatomy and function in rheumatoid arthritis patients without clinically overt cardiovascular diseases: A cross-sectional study. **IJC Heart & Vasculature**, v. 44, 101161, fev. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101161>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101161>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

AKHTAR, M. F. *et al.* Chemical characterization and anti-arthritic appraisal of *Monotheca buxifolia* methanolic extract in Complete Freund's Adjuvant-induced arthritis in Wistar rats. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 393-408, abr. 2021. DOI [10.1007/s10787-020-00783-7](https://doi.org/10.1007/s10787-020-00783-7). Disponível em: [10.1007/s10787-020-00783-7](https://doi.org/10.1007/s10787-020-00783-7). Acesso em: 14 de novembro de 2023.

ALOLGA, R. N., *et al.* Metabolomic and transcriptomic analyses of the anti-rheumatoid arthritis potential of xylopic acid in a bioinspired lipoprotein nanoformulation. **Biomaterials**, v. 268, 120482, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120482>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120482>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

ANJUM, B. *et al.* Phytochemical Analysis, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Insect Antifeeding Activity of *Ardisia solanacea* Roxb. Extracts. **Journal of Biologically Active Products from Nature**, v. 9, n. 5, p. 372-386, dez. 2019. DOI [10.1080/22311866.2019.1702899](https://doi.org/10.1080/22311866.2019.1702899). Disponível em: [10.1080/22311866.2019.1702899](https://doi.org/10.1080/22311866.2019.1702899). Acesso em: 13 de novembro de 2023.

ARORA, S.; ITANKAR, P. Polyphenol rich extract from *Sesbania grandiflora* (L.) Pers. bark reduces rheumatism by mediating the expression of NF kappa B in rats. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 59, n. 1, p. 44-53, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.56042/ijeb.v59i01.44651>. Disponível em: <https://doi.org/10.56042/ijeb.v59i01.44651>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

ARYAEIAN, N. *et al.* The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. **Gene**, v. 698, p. 179-185, mai. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.048>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.048>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

ASWATHY, I. S. *et al.* Scientific validation of anti-arthritic effect of Kashayams - A polyherbal formulation in collagen induced arthritic rats. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 12, n. 1, p. 20-27, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.02.139>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.02.139>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

BA, X. *et al.* WTD Attenuating Rheumatoid Arthritis via Suppressing Angiogenesis and Modulating the PI3K/AKT/mTOR/ HIF-1 α Pathway. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 696802, set. de 2021. DOI 10.3389/fphar.2021.696802. Disponível em: 10.3389/fphar.2021.696802. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

BABU, V. *et al.* Hesperidin-rich ethanol extract from waste peels of *Citrus limetta* mitigates rheumatoid arthritis and related complications. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 6, p. 3325-3336, jun. 2021. DOI 10.1002/ptr.7053. Disponível em: 10.1002/ptr.7053. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

BAO, X. *et al.* Zein-yeast carboxymethyl glucan particles formed by anti-solvent precipitation for encapsulating resveratrol. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 253, 127557, dez. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127557>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127557>. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

BEHL, T.; MAKKAR, R.; ARORA, S. Exploring the Effect of *Terminalia catappa* Fruit Extract in Rheumatoid Arthritis: An Evaluation of Behavioural, Hematological and Histopathological Parameters. **Endocrine Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 21, n. 6, p. 1073–82, 2021. DOI <https://doi.org/10.2174/1871530320666200825191804>. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200825191804>. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

BLIN, J. A. *et al.* Quinone-rich fraction of *Ardisia crispa* (Thunb.) A. DC roots alters angiogenic cascade in collagen-induced arthritis”. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 771–88, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00816-9>. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00816-9>. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

CAI, L. *et al.* Umbelliferone Inhibits Migration, Invasion and Inflammation of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes and Relieves Adjuvant-Induced Arthritis in Rats by Blockade of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 50, n. 7, p. 1945–1962, ago. 2022. DOI 10.1142/S0192415X22500835. Disponível em: 10.1142/S0192415X22500835. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

CANADÁ. Nutraceuticals / Functional Foods and Health Claims on Foods: Policy Paper. Canadá: Governo do Canadá, 2013. Disponível em: ARCHIVED - Policy Paper - Nutraceuticals/Functional Foods and Health Claims On Foods - Canada.ca. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

CAO, Y. X. *et al.* Wilforlide A ameliorates the progression of rheumatoid arthritis by inhibiting M1 macrophage polarization. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 148, n. 1, p. 116–24, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.10.005>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.10.005>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

CASTEJÓN, M. L. *et al.* A new peracetylated oleuropein derivative ameliorates joint inflammation and destruction in a murine collagen-induced arthritis model via activation of the nrf-2/ho-1 antioxidant pathway and suppression of mapks and nf- κ b activation”. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–15, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/nu13020311>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020311>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

CHEN, Q. *et al.* A hybrid platform featuring nanomagnetic ligand fishing for discovering COX-2 selective inhibitors from aerial part of *Saussurea laniceps* Hand.-Mazz”. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, n. 10, 113849, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113849>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113849>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

CHIKATIPALLI, R.; SARAVANAKUMAR, K.; BANNOTH, C. S. K. Pharmacological Screening of *Amaranthus roxburghianus* Nevski Total Flavonoids for Anti-Arthritic Activity in Freund’s Complete Adjuvant-Induced Arthritis Rat Model. **Bioscience Biotechnology Research Communications**, v. 14, n. 2, p. 728-33, jun. 2021. DOI <http://dx.doi.org/10.21786/bbrc/14.2.44>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21786/bbrc/14.2.44>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

CONEGUNDES, J. L. M. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Siparuna guianensis* Aublet, an amazonian plant traditionally used by indigenous communities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, 113344, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113344>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113344>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

DARAM, P. *et al.* Investigation of anti-inflammatory and anti-arthritic potentials of Terminalia catappa bark using in vitro assays and carrageenan-induced inflammation, complete Freund’s adjuvant induced arthritis model in rats”. **South African Journal of Botany**, v. 141, p. 313–21, set. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.010>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.010>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

DAS, C. *et al.* Prophylactic efficacy of bioactive compounds identified from GC-MS analysis of Balarista formulation on adjuvant induced arthritic rats by inhibiting COX-2 inhibitor. **South African Journal of Botany**, v. 141, p. 200-218, set. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.033>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.033>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

DAS, C.; BOSE, A.; DAS, D. Ayurvedic Balarista ameliorate anti-arthritic activity in adjuvant induced arthritic rats by inhibiting pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 11, n. 3, p. 228-237, mai. 2021. DOI [10.1016/j.jtcme.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.04.006). Disponível em: [10.1016/j.jtcme.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.04.006). Acesso em: 30 de outubro de 2023.

DENG, C. *et al.* Targeted Apoptosis of Macrophages and Osteoclasts in Arthritic Joints Is Effective against Advanced Inflammatory Arthritis. **Nature Communications**, v. 12, n. 2174, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22454-z>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22454-z>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

EL-SHIEKH, R. A. *et al.* A mechanistic study of *Solenostemma argel* as anti-rheumatic agent in relation to its metabolite profile using UPLC/HRMS. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, 113341, jan. 2021a. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113341>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113341>. Acesso em: 13 de novembro de 2023.

EL-SHIEKH, R. A. *et al.* Therapeutic potential of russelioside B as anti-arthritic agent in Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 270, n. 24, abr. 2021b. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113779>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113779>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

EL-SHIEKH, R. A. *et al.* Anti-inflammatory activity of *Jasminum grandiflorum* L. subsp. floribundum (Oleaceae) in inflammatory bowel disease and arthritis models. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 140, 111770, ago. 2021c. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111770>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111770>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

FAN, K. J. *et al.* Pharmacology and molecular docking study of cartilage protection of Chinese herbal medicine Fufang Shatai Heji (STHJ) by inhibiting the expression of MMPs in collagen-induced arthritis mice. **Ann Palliat Me**, v. 11, n. 2, p. 466-479, out. 2021. DOI <https://dx.doi.org/10.21037/a>. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.21037/a>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

FAN, K. J. *et al.* The Traditional Chinese Medicine Fufang Shatai Heji (STHJ) Enhances Immune Function in Cyclophosphamide-Treated Mice. **Hindawi: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, jan. 2020. DOI <https://doi.org/10.1155/2020/3849847>. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/3849847>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

FELIX, F. B. *et al.* Biochanin A Regulates Key Steps of Inflammation Resolution in a Model of Antigen-Induced Arthritis via GPR30/PKA-Dependent Mechanism. **Frontiers in Pharmacology** v. 12, 662308, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662308>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662308>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

FERNANDES, A. M. J. **Investigação clínica com nutracêuticos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: [Investigação clínica com nutracêuticos | Estudo Geral \(uc.pt\)](https://www.ucp.pt/pt/estudo-geral). Acesso em: 07 de novembro de 2023.

GORI, E. *et al.* The erythrocyte sedimentation rate (ESR) in canine inflammation. **The Veterinary Journal**, v. 294, 105949, abr. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105949>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105949>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

HA, L. M. *et al.* In Vitro and In Vivo Anti-Inflammatory Activity of the Rhizomes of *Globba pendula* Roxb. **Natural Product Communications**, v. 16, n. 10, out. 2021. <https://doi.org/10.1177/1934578X211055907>. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1934578X211055907>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

HE, Y. *et al.* Anti-nociceptive effect of *Portulaca oleracea* L. ethanol extracts attenuated zymosan-induced mouse joint inflammation via inhibition of Nrf2 expression. **Innate Immunity**, v. 27, n. 3, p. 230–39, fev. 2021. DOI <https://doi.org/10.1177/1753425921994190>. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1753425921994190>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

HONG, M. *et al.* Total Flavonoids of *Bidens pilosa* Ameliorates Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. **Planta Med**, v. 87, n. 7, p. 550-559, fev. 2021. DOI: 10.1055/a-1352-5124. Disponível em: 10.1055/a-1352-5124. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

HUANG, M. *et al.* Punicalagin inhibited inflammation and migration of fibroblast-like synoviocytes through nf- κ b pathway in the experimental study of rheumatoid arthritis. **Journal of Inflammation Research**, v. 2021, n. 14, p. 1901–13, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.2147/JIR.S302929>. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JIR.S302929>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

HUSSAIN, A. *et al.* Anti-arthritic activity of *Ricinus communis* L. and *Withania somnifera* L. extracts in adjuvant-induced arthritic rats via modulating inflammatory mediators and subsiding oxidative stress. **Iran J Basic Med Sci**, v. 24, n. 7, jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.55145.12355>. Disponível em: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.55145.12355>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

JEPKORIR, M. *et al.* In vivo anti-inflammatory activity, safety and gene expression profiles of *Carissa edulis*, *Withania somnifera*, *Prunus africana* and *Rhamnus prinoides* for potential management of rheumatoid arthritis. **Scientific African**, v. 22, e01933, nov. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01933>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01933>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

KAMAL, R. M. *et al.* Phytochemical and in-vivo anti-arthritic significance of *Aloe thraskii* Baker in combined therapy with methotrexate in adjuvant-induced arthritis in rats. **Molecules**, v. 26, n. 12, 3660, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules26123660>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26123660>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

KHALID, M. *et al.* Anti-Arthritic and Anti-Inflammatory Potential of *Spondias mangifera* Extract Fractions: An In Silico, In Vitro and In Vivo Approach. **Plants-Basel**, v. 10, n. 5, 825, mai de 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/plants10050825>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants10050825>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

KHAN, M. A. *et al.* Stigmasterol protects rats from collagen induced arthritis by inhibiting proinflammatory cytokines. **Int Immunopharmacol**. v. 85, 106642, agosto de 2020. DOI 10.1016/j.intimp.2020.106642. Disponível em: 10.1016/j.intimp.2020.106642. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

KIM, I. *et al.* Anti-inflammatory effect of *Cudrania tricuspidata* extract and *Stewartia koreana* extract mixture in a collagen-induced arthritis mouse model. **Applied Sciences**, v. 11, n. 14, 6660, jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/app11146660>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app11146660>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

KIM, M. *et al.* Inhibitory activity of gintonin on inflammation in human IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and collagen-induced arthritis in mice. **Journal of Ginseng Research**, v. 45, n. 4, p. 510–18, jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.12.001>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.12.001>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

LEE, J.; LIM, S. Anti-inflammatory, and anti-arthritic effects by the twigs of *Cinnamomum cassia* on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 278, 114209, out. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114209>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114209>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

LI, W. X., *et al.* Myrtenal and β -caryophyllene oxide screened from *Liquidambaris Fructus* suppress NLRP3 inflammasome components in rheumatoid arthritis. **BMC Complement Med Ther**, v. 21, n. 242, set. 2021. DOI <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03410-2>. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03410-2>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

LI, Y. *et al.* Polysaccharides and glycosides from *Aralia echinocalis* protect rats from arthritis by modulating the gut microbiota composition. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 269, 113749, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113749>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113749>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

LI, Y. S. *et al.* Kirenol, darutoside and hesperidin contribute to the anti-inflammatory and analgesic activities of *Siegesbeckia pubescens* Makino by inhibiting COX-2 expression and inflammatory cell infiltration. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 268, 113547, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113547>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113547>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

LIAO, K. *et al.* Sinomenine protects bone from destruction to ameliorate arthritis via activating p62Thr269/Ser272-Keap1-Nrf2 feedback loop". **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 135, 111195, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111195>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111195>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

LIN, J. *et al.* Pharmacokinetics-Based Chronoefficacy of Semen Strychni and *Tripterygium Glycoside* Tablet Against Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 673263, mai. 2021. DOI 10.3389/fphar.2021.673263. Disponível em: 10.3389/fphar.2021.673263. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

LIN, Z. *et al.* Anti-nociceptive, anti-inflammatory and anti-arthritic activities of pregnane glycosides from the root bark of *Periploca sepium* Bunge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, 113345, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113345>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113345>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

LIU, T.; SU, B. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott Flower Extract Alleviates Oxidative Stress and Inflammatory Factors in the Adjuvant-Induced Arthritis Rat Model. **Journal of Pain Research**, v. 2021, n. 14, p. 2907–2919, set. 2021. DOI 10.2147/JPR.S325988. Disponível em: 10.2147/JPR.S325988. Acesso em: 13 de novembro de 2023

MAJEED, M. *et al.* *Boswellia serrata* Extract Containing 30% 3-Acetyl-11-Keto-Boswellic Acid Attenuates Inflammatory Mediators and Preserves Extracellular Matrix in Collagen-Induced Arthritis”. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 735247, set. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735247>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735247>. Acesso em: 13 de novembro de 2023

MAJIDI, M. *et al.* Marham-Mafasel decrease joint inflammation and IL-1 β gene expression in rheumatoid arthritis animal model. **Vet Med Sci.**, v. 7, n. 4, p. 1417–1425, jul. 2021. DOI 10.1002/vms3.430. Disponível em: 10.1002/vms3.430. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

MAKKAR, N. M. *et al.* Evaluation of antiarthritic activity of ethanolic extract of *Derris brevipes* (benth.) Baker leaves. **Asian Journal of Medical Sciences**, v. 14, n. 9, p. 83–90, set. 2023. DOI <https://doi.org/10.3126/ajms.v14i9.55112>. Disponível em: <https://doi.org/10.3126/ajms.v14i9.55112>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

MASHAAL, K. *et al.* Amelioration of Rheumatoid Arthritis by *Fragaria nubicola* (Wild Strawberry) via Attenuation of Inflammatory Mediators in Sprague Dawley Rats. **Medicina**, v. 59, n. 11, p. 1917, 30 out. 2023. DOI 10.3390/medicina59111917. Disponível em: 10.3390/medicina59111917. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

MENG, M. *et al.* Anti-Rheumatoid Arthritic Effects of Paris Saponin VII in Human Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes and Adjuvant-Induced Arthritis in Rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 683698, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683698>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683698>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

MIAN, S. S.; TAJUDDIN; UPADHYAY. S. T. Anti-Arthritic Evaluation of Ginger, Colchicum and Detoxified Nux-Vomica combination for Poly Herbal Unani Formulation. **Biomedical & Pharmacology Journal**, v. 14, n. 3, p. 1219-1229, set 2021. DOI <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2224>. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2224>. Acesso em: 03 de novembro de 2023.

MINISTÉRIO DE AYUSH. Annual Report: 2022-2023. Índia: Ministério de Ayush, 2023. Disponível em: आयुष मंत्रालय, भारत सरकार - Ministry of Ayush, Government of India. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

MOHANTY, S. *et al.* Naringin as Sustained Delivery Nanoparticles Ameliorates the Anti-inflammatory Activity in a Freund’s Complete Adjuvant-Induced Arthritis Model. **ACS Omega**, v. 6, n. 43, p. 28630–28641, out. 2021. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03066>. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03066>. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

MUNIR, A. *et al.* Synthesis of naringenin loaded lipid based nanocarriers and their in-vivo therapeutic potential in a rheumatoid arthritis model. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, 102854, dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102854>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102854>. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

NIKIPHOROU, E., *et al.* Haematological abnormalities in new-onset rheumatoid arthritis and risk of common infections: a population-based study. **Rheumatology**, v. 59, n. 5, p. 997–1005, mai. de 2020. DOI <https://doi.org/10.3126/ajms.v14i9.55112>. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez344>>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

OLIVEIRA, D. P. *et al.* Cis -Aconitic Acid, a Constituent of *Echinodorus grandiflorus* Leaves, Inhibits Antigen-Induced Arthritis and Gout in Mice. **Planta Medica**, v. 88, n. 13, p. 1123–31, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1055/a-1676-4371>. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1676-4371>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

ONGCHAI, S. *et al.* *Kaempferia parviflora* extract alleviated rat arthritis, exerted chondroprotective properties in vitro, and reduced expression of genes associated with inflammatory arthritis. **Molecules**, v. 26, n. 6, 1527, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules26061527>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26061527>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

ÖNNHEIM, K. *et al.* Rheumatoid arthritis chondrocytes produce increased levels of pro-inflammatory proteins. **Osteoarthritis and Cartilage Open**, v. 4, n. 1, 100235, mar. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100235>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100235>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

ORECCHINI, E. *et al.* *Artocarpus tonkinensis* Extract Inhibits LPS-Triggered Inflammation Markers and Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis in RAW264.7. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 593829, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.593829>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.593829>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

ÖZ, B. *et al.* Ginger extract suppresses the activations of NF- κ B and Wnt pathways and protects inflammatory arthritis. **Eur J Rheumatol**, v. 8, n. 4, p. 196-201, out. 2021. DOI [10.5152/eujrheum.2020.20192](https://doi.org/10.5152/eujrheum.2020.20192). Disponível em: [10.5152/eujrheum.2020.20192](https://doi.org/10.5152/eujrheum.2020.20192). Acesso em: 03 de novembro de 2023.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, mar. 2021. DOI [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). Disponível em: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). Acesso em: 28 de novembro de 2023.

PAI, F. T. *et al.* *Psoralea corylifolia* L. Ameliorates Collagen-Induced Arthritis by Reducing Proinflammatory Cytokines and Upregulating Myeloid-Derived Suppressor Cells. **Life**, v. 11, n. 6, 587, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/life11060587>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life11060587>. Acesso em: 28 de novembro de 2023.

PAN, L. *et al.* Bioactive-guided isolation and identification of oligostilbenes as anti-rheumatoid arthritis constituents from the roots of *Caragana stenophylla*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 280, 114134, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114134>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114134>. Acesso em: 28 de novembro de 2023.

PARK, J. *et al.* Polyherbal formula SC-E3 inhibits rheumatoid arthritis activity in a mouse model of type-II collagen-induced arthritis. **Journal of Integrative Medicine**, v. 19, n. 3, p. 265-273,

mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.12.001>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.12.001>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

PAYDAR-DARIAN, N. *et al.* C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate results reliably exclude invasive bacterial infections. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 8, p. 1510–1515, ago. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.011>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.011>. Acesso em: 7 de novembro de 2023.

PREMRAJAN, P. *et al.* Protective effects of phytochemicals from *Alpinia calcarata* (Haw.) Roscoe in Freund's adjuvant induced arthritis in rats. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 59, n. 3, p. 186–93, mar. 2021. Disponível em: <http://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/56396>. Acesso em: 7 de novembro de 2023.

QU, B. *et al.* Core Constituents of *Caragana sinica* Root for Rheumatoid Arthritis Treatment and the Potential Mechanism. **ACS Omega**, v. 8, n. 2, p. 2586–2595, jan. 2023. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07094>. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07094>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

RAO, K. G.; RAO, Y. R. K. T.; SATISHCHANDRA, A. Protective Role of *Tridax Procumbens* against Adjuvant Induced Arthritis in a Murine Model. **International Journal of Life Science and Pharma Research**, v. 11, n. 2, p. 29-34, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2021.11.2.P29-34>. Disponível em: <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2021.11.2.P29-34>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

REYES-PÉREZ, I. V. *et al.* Cytokines (IL-15, IL-21, and IFN- γ) in rheumatoid arthritis: association with positivity to autoantibodies (RF, anti-CCP, anti-MCV, and anti-PADI4) and clinical activity. **Clinical Rheumatology**, v. 38, p. 3061–3071, nov. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04681-4>. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04681-4>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

RINKUNAITE, I. *et al.* Anti-inflammatory effect of different curcumin preparations on adjuvant induced arthritis in rats. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, n. 39, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03207-3>. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03207-3>. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

SADALAGE, N. A. *et al.* Ventoluft Polyherbal formulation modulates Freund's Complete Adjuvant induced arthritis in experimental rats. **International Journal of Ayurvedic Medicine**, v. 12, n. 3, p. 523–28, jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.47552/ijam.v12i3.2132>. Disponível em: <https://doi.org/10.47552/ijam.v12i3.2132>. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

SAID, R. B. *et al.* Fingerprinting of two acylated polyoxypregnane glycosides from *Caralluma quadrangula* (Forssk.) N.E.Br. using UPLC-ESI-Q-TOF and computational study. **Natural Product Research**, v. 37, n. 1, p. 136–140, set. 2023. DOI <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1948847>. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1948847>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

SAJID-UR-REHMAN, M. *et al.* Antiarthritic potential of the butanol fraction of *Sesuvium sesuvioides*: An in vitro, in vivo, and in silico evaluation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 1136459, mai 2023. DOI 10.3389/fphar.2023.1136459. Disponível em: 10.3389/fphar.2023.1136459. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

SAKR, H. I. *et al.* Effect of mandarin peel extract on experimentally induced arthritis in male rats. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 127, n. 2, p. 136-147, abr. 2021. DOI 10.1080/13813455.2019.1623263. Disponível em: 10.1080/13813455.2019.1623263. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

SALGADO, J. **Alimentos funcionais**. 1. ed. São Paulo: Oficina de textos, 2017. 256 p. Disponível em: Alimentos funcionais - Jocelem Salgado - Google Livros. Acesso em: 06 de novembro de 2023.

SANTOS, E. *et al.* Analgesic and anti-inflammatory articular effects of essential oil and camphor isolated from *Ocimum kilimandscharicum* Gürke leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 269, 113697, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113697>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113697>. Acesso em: 08 de novembro de 2023.

SATTAR, S. *et al.* *Eichhornia crassipes* Ameliorated Rheumatoid Arthritis by Modulating Inflammatory Cytokines and Metalloproteinase Enzymes in a Rat Model. **Medicina**, v. 59, n. 9, p. 1594, set. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/medicina59091594>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina59091594>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023.

SEKAR, S; MARIAPPAN, S. Traditionally fermented biomedicines, *arishtas* and *asavas* from Ayurveda. **Indian Journal of Traditional Knowledge**. v. 7, n. 4, p. 548-556, out. 2008. Disponível em: [nopr.niscares.in/bitstream/123456789/2400/1/IJTK_7\(4\)_548-556.pdf](http://nopr.niscares.in/bitstream/123456789/2400/1/IJTK_7(4)_548-556.pdf). Acesso em: 30 de outubro de 2023.

SHABBIR, M. A. *et al.* Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles from *Madhuca indica* Plant Extract and Assessment of Their Cytotoxic, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Diabetic Properties via Different Nanoinformatics Approaches. **ACS Omega**, v. 8, n. 37, p. 33358–33366, set. 2023. DOI <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02744>. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02744>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

SHANG, Z. Z. *et al.* *Dendrobium huoshanense* stem polysaccharide ameliorates rheumatoid arthritis in mice via inhibition of inflammatory signaling pathways. **Carbohydrate Polymers**, v. 258, 117657, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117657>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117657>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

SHEN, C. *et al.* Nitidine chloride inhibits fibroblast like synoviocytes-mediated rheumatoid synovial inflammation and joint destruction by targeting KCNH1. **International Immunopharmacology**, v. 101, 108273, dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108273>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108273>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

SHOKRY, A. A. *et al.* Anti-arthritic activity of the flavonoids fraction of ivy leaves (*Hedera helix* L.) standardized extract in adjuvant induced arthritis model in rats in relation to its metabolite profile using LC/MS. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 145, 112456, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112456>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112456>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

SI, M. *et al.* Qingluoyin granules protect against adjuvant-induced arthritis in rats via downregulating the CXCL12/CXCR4-NF-kappa B signalling pathway. **Pharmaceutical Biology**, v. 59, n. 1, p. 1439–1449, jan. 2021. DOI 10.1080/13880209.2021.1991386. Disponível em: 10.1080/13880209.2021.1991386. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

SILPAVATHI, L.; DAS, M. K.; DAS, D. Anti-arthritic potentials of aqueous and methanolic leaf extracts of *Ardisia solanacea* on complete Freund's adjuvant induced rheumatoid arthritis in rats. **Advances in Traditional Medicine**, v. 23, p. 111–119, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00591-6>. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00591-6>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

SILVA, D. P. B. *et al.* Anti-arthritic and Safety Pharmacological Effects of Gum Extract from *Anacardium occidentale* in Rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 31, n. 1, p. 75–84, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00135-8>. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00135-8>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

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, 113883, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113883>. Disponível em: DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113883>. Acesso em: 04 de novembro de 2023.

SINGH, V. S. *et al.* Antiarthritic Potential of *Calotropis procera* Leaf Fractions in FCA-Induced Arthritic Rats: Involvement of Cellular Inflammatory Mediators and Other Biomarkers. **Agriculture**, v. 11, n. 1, 68, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/agriculture11010068>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/agriculture11010068>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SMILOWITZ, N. R. *et al.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European Heart Journal**, v. 42, n. 23, p. 2270–2279, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SOUZA, E. P. B. S. S. *et al.* Nerolidol-beta-cyclodextrin inclusion complex enhances anti-inflammatory activity in arthritis model and improves gastric protection. **Life Sciences**, v. 265, 118742, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118742>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118742>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SU, J. *et al.* Ethyl acetate extract of Tibetan medicine *Rhamnella gilgitica* ameliorated type II collagen-induced arthritis in rats via regulating JAK-STAT signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 267, 113514, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113514>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113514>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SUN, S. *et al.* Anti-inflammatory activity of different isolated sites of *Chloranthus serratus* in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 2, 848, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10280>. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10280>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SUN, Y. *et al.* Sparstolonin B Exerts Therapeutic Effects on Collagen-Induced Arthritis by Inhibiting the NLRP3 Inflammasome and Reducing the Activity of α 1,3-Fucosyltransferase. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, 8145412, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.1155/2021/8145412>. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/8145412>. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

SUSEELA, P.; KRISHNAN, C. Anti-Arthritic Potential of Ethyl Acetate Extract of *Stereospermum colais* in Animal Model. **J Evolution Med Dent Sci**, v. 10, n. 14, p. 991-98, abr. 2021. DOI [10.14260/jemds/2021/213](https://doi.org/10.14260/jemds/2021/213). Disponível em: [10.14260/jemds/2021/213](https://doi.org/10.14260/jemds/2021/213). Acesso em: 07 de novembro de 2023.

TANG, Y. *et al.* Pentahydroxy flavonoid isolated from *Madhuca indica* ameliorated adjuvant-induced arthritis via modulation of inflammatory pathways. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, 17971, set. 2021. DOI [10.1038/s41598-021-97474-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-97474-2). Disponível em: [10.1038/s41598-021-97474-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-97474-2). Acesso em: 14 de novembro de 2023.

TORSHABI, M.; MOADABSHOAR, Z.; NEGAHBAN, M. Preparation of *Citrus reticulata* peel nano-encapsulated essential oil and in vitro assessment of its biological properties. **Eur J Oral Sci**, v. 131, n. 2, e12924, abr. 2023. DOI <https://doi.org/10.1111/eos.12924>. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eos.12924>. Acesso em: 11 de novembro de 2023.

TSIKLAURI, L. *et al.* Bioflavonoid robinin from *Astragalus falcatus* lam. Mildly improves the effect of metothrexate in rats with adjuvant arthritis. **Nutrients**, v. 13, n. 4, 1268, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/nu13041268>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13041268>. Acesso em: 11 de novembro de 2023.

UTHIRAPATHY, S. Analgesic and Anti-inflammatory Activity of *Withania somnifera* Root Extract. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 33, n. 41A, p. 75-84, ago. 2021. DOI [10.9734/JPRI/2021/v33i41A32304](https://doi.org/10.9734/JPRI/2021/v33i41A32304). Disponível em: [10.9734/JPRI/2021/v33i41A32304](https://doi.org/10.9734/JPRI/2021/v33i41A32304). Acesso em: 31 de outubro de 2023.

VITA, A. A. *et al.* Berberine delays onset of collagen-induced arthritis through T cell suppression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, 3522, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms22073522>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22073522>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

WANG, D. *et al.* Paeoniflorin-loaded pH-sensitive liposomes alleviate synovial inflammation by altering macrophage polarity via STAT signaling. **International Immunopharmacology**, v. 101, 108310, dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108310>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108310>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

WANG, R. *et al.* Qing-Luo-Yin Alleviated Monocytes/ Macrophages-Mediated Inflammation in Rats with Adjuvant-Induced Arthritis by Disrupting Their Interaction with (Pre)-Adipocytes Through PPAR γ Signaling. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 15, p. 3105–3118, jul. 2021. DOI 10.2147/DDDT.S320599. Disponível em: 10.2147/DDDT.S320599. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

WANG, X. N. *et al.* Targeting tryptophan metabolism reveals Clematichinenoside AR alleviates triptolide-induced hepatotoxicity. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 208, 114461, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114461>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114461>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

WEI, C. C. *et al.* *Panax notoginseng* saponins alleviate osteoporosis and joint destruction in rabbits with antigen-induced arthritis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 5, 1302, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10737>. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10737>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

WEI, M. *et al.* Erteng Tongbi Decoction ameliorates collagen-induced arthritis in mice via modulating T cell differentiation and cytokines balance. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 286, n. 4, 114928, dez. 2021. DOI 10.1016/j.jep.2021.114928. Disponível em: 10.1016/j.jep.2021.114928. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

WEI, T.; LIU, Y.; LI, M. Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of rosmarinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* in an experimental model of arthritis. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 55, n. 2, p. 507–16, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.5530/ijper.55.2.89>. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/ijper.55.2.89>. Acesso em: 30 de novembro de 2023.

WU, G. *et al.* Umbelliferone Ameliorates Complete Freund Adjuvant–Induced Arthritis via Reduction of NF- κ B Signaling Pathway in Osteoclast Differentiation. **Inflammation**, v. 44, n. 4, p. 1315-1329, ago. 2021. DOI 10.1007/s10753-021-01418-x. Disponível em: 10.1007/s10753-021-01418-x. Acesso em: 07 de novembro de 2023.

XIE, Y. *et al.* Wutou decoction ameliorates experimental rheumatoid arthritis via regulating NF- κ B and Nrf2: Integrating efficacy-oriented compatibility of traditional Chinese medicine. **Phytomedicine**, v. 85, 153522, mai. 2021. DOI 10.1016/j.phymed.2021.153522. Disponível em: 10.1016/j.phymed.2021.153522. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

XIONG, H. *et al.* Triterpene saponins from Guo-gang-long attenuate collagen-induced arthritis via regulating A20 and inhibiting MAPK pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 269, 113707, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113707>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113707>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

XU, H. *et al.* ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D976–D982, jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.1093/nar/gky987>. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gky987>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

YANG, L. *et al.* *Dendropanax dentiger* (Harms) Merr. root and its major constituents exert therapeutic effect on adjuvant-induced arthritis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 267, 113631, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113631>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113631>. Acesso em: 13 de novembro de 2023.

YU, X. *et al.* Tomatidine Suppresses the Destructive Behaviors of Fibroblast-Like Synoviocytes and Ameliorates Type II Collagen-Induced Arthritis in Rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 670707, ago. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670707>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670707>. Acesso em: 13 de novembro de 2023.

ZHANG, C. *et al.* Glaucocalyxin A suppresses inflammatory responses and induces apoptosis in TNF- α -induced human rheumatoid arthritis via modulation of the STAT3 pathway. **Chemico-Biological Interactions**, v. 341, 109451, mai. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109451>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109451>. Acesso em: 13 de novembro de 2023.

ZHANG, H. *et al.* Herbal Formula Longteng Decoction Promotes the Regression of Synovial Inflammation in Collagen-Induced Arthritis Mice by Regulating Type 2 Innate Lymphocytes. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 778845, dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.778845>. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.778845>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

ZHANG, Q. *et al.* Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction possesses anti-arthritic effects on type II collagen-induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblast. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 118, 109367, out. 2019. DOI [10.1016/j.biopha.2019.109367](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109367). Disponível em: [10.1016/j.biopha.2019.109367](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109367). Acesso em: 31 de outubro de 2023.

ZHANG, Y. *et al.* An alcohol extract prepared from the male flower of *Eucommia ulmoides* Oliv. promotes synoviocyte apoptosis and ameliorates bone destruction in rheumatoid arthritis. **Chinese Medicine**, v. 16, n. 1, 113, nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00522-2>. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00522-2>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

ZHAO, Y. *et al.* Panaxynol induces fibroblast-like synovial cell apoptosis, inhibits proliferation and invasion through TLR4/NF- κ B pathway to alleviate rheumatoid arthritis. **International Immunopharmacology**, v. 101, 108321, dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108321>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108321>. Acesso em: 31 de outubro de 2023.

ZHOU, M. *et al.* Euphorbium total triterpenes improve Freund's complete adjuvant-induced arthritis through PI3K/AKT/Bax and NF- κ B/NLRP3 signaling pathways. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 306, 116146, abr. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116146>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116146>. Acesso em: 1 de dezembro de 2023

ZUO, J. *et al.* *Securidaca inappendiculata*-derived xanthenes protected joints from degradation in male rats with collagen-induced arthritis by regulating PPAR- γ signaling. **Journal of Inflammation Research**, v. 2021, n. 14, p. 395–411, fev. 2021. DOI

<https://doi.org/10.2147/JIR.S295957>. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JIR.S295957>.
Acesso em: 1 de dezembro de 2023

ANEXOS – Quadros suplementares

Quadro suplementar 1- Uso de extratos de plantas medicinais em modelos experimentais artríticos.

Planta(s)	Tipo de extrato (partes da planta)	Via de adm.	Concentração	Período de tratamento	Citocinas séricas	Aspectos morfológicos	Referências
<i>Ardisia solanacea</i> (Poir.) Roxb	EAE, EM e EA (folha)	O	250 e 500 mg/kg.	18 dias	↓ TNF- α ^{***} , IL-6 ^{***} e IL-1 β ^{***} .	↓ DP ^{***} , IA [*] , PA ^{**} e ↑ PC ^{***} .	(Silpavathi; Das; Das, 2021)
<i>Withania somnifera</i>	EM. (raíz)	NI	10 mg/kg	45 dias	NI	↓ DP [*] .	(Uthirapathy, 2021)
<i>Liquidambar formosana</i>	EEP, EAE e EA (infrutescência)	IG	EEP - 75 mg/kg; EAE - 100 mg/kg; EA - 130 mg/kg	21 dias	↓ IL-1 β ^{****} e TNF- α ^{***} .	↓ PA ^{***} e ↓ inflamação da pata ^{**} .	(Li, <i>et al.</i> , 2021)
<i>Aloe thraskii</i> Baker	EE (folha)	NI	100 e 200 mg/kg	35 dias	↓ TNF- α [*] e ↑ IL-10 [*] .	NI	(Kamal <i>et al.</i> , 2021)
<i>Tridax procumbens</i>	EM (toda a planta)	O	200 e 400 mg/kg	28 dias	NI	↑ PC [*] e ↓ VP [*] .	(Rao; Rao.; Satishchandra, 2021)
Decocção “Wutou” (<i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> , <i>Ephedrae Herba</i> , <i>Paeoniae Radix Alba</i> , <i>Aconiti Radix Cocta</i> e <i>Astragali Radix</i> .)	EA (<i>Ephedrae Herba</i> - caule; Todas as outras plantas - raiz).	IG	3750 e 7500 mg/kg	28 dias	NI	↓ IA ^{**} .	(Ba <i>et al.</i> , 2021)

<i>Saussurea laniceps</i> Hand.-Mazz.	EA (parte aérea)	O	500, 1000, 2000 mg/kg.	21 dias	NI	↓ mudanças no PC*, ↓ EP* e PA*.	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
“Fufang Shatai Heji” (inclui principalmente <i>Glycyrrhiza Uralensis</i> , <i>Radix Ophiopogonis</i> , <i>Radix Astragali</i> , <i>Radix Pseudostellariae</i> , <i>Radix Adenophorae</i> , <i>Rehmannia glutinosa</i> , <i>Triticum aestivum</i> , <i>Prunella vulgaris</i> e <i>Dendrobium nobile</i> .)	NI (NI)	IG	10 mL/kg	35 dias	NI	↓ EP* e PA*.	(Fan <i>et al.</i> , 2021)
<i>Boswellia serrata</i>	NI (NI)	G	40 e 80 mg/kg	22 dias	NI	↓ PA* e VP*; a espessura articular* a dor*, facilitou a motilidade* e melhorou a capacidade de escalada*.	(Majeed <i>et al.</i> , 2021)
<i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Schott	EE (flor).	IG	150 e 300 mg/kg	28 dias	↓ IL-6*, IFN- γ *, TNF- α *, IL-1 β * e ↑ IL-10*.	↓ EP*, PA* e ↑ PC*.	(Liu.; Su, 2021)
<i>Caragana stenophylla</i>	EE (raíz)	NI	120, 240 e 480 mg/kg	28 dias	↓ IL-1 β *, IL-6*, IL-8*, IL-17*, TNF- α * e ↑ IL-10*.	↓ IA* e VP*.	(Pan <i>et al.</i> , 2021)
Decocção “Wutou” (<i>Radix aconiti</i> , <i>Herba ephedrae</i> , <i>Radix paeoniae alba</i> , <i>Radix astragali</i> e <i>Radix Glycyrrhizae preparata</i>)	EA (NI)	O	2564 mg/kg (todas as plantas), 2244 mg/kg (todas as plantas, exceto a <i>Radix aconiti</i>) e 375 mg/kg (<i>Radix aconiti</i>)	30 dias	↓ TNF- α *, IL-6* e IL-1 β *.	↓ VP* e PA*.	(Xie <i>et al.</i> , 2021)
<i>Ocimum kilimandscharicum</i> Gürke (<i>Lamiaceae</i>)	EA (folha)	O	100 mg/kg	6 horas	NI	↓ hiperalgesia mecânica* e ↓ EJ*.	(Santos <i>et al.</i> , 2021)

<i>Kaempferia parviflora</i> Wall. ex Baker	EE (rizoma)	O	150 e 300 mg/kg	28 dias	NI	↓ VP* e PA*.	(Ongchai <i>et al.</i> , 2021)
“Qing-Luo-Yin” (<i>Radix Sophorae flavescentis</i> , <i>Sinomenium acutum</i> , <i>Phellodendri chinensis</i> e <i>Dioscoreae hypoglaucae</i>)	EA (NI)	O	450 mg/kg	31 dias	↓ IL-1β** e IL-6**.	↑ PC*, ↓ PA* e ↓ EP*.	(Wang, R. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Terminalia catappa</i>	EE e EA (casca do tronco)	O	500 mg/kg	8 dias	NI	↓ VP*.	(Daram <i>et al.</i> , 2021)
<i>Cudrania tricuspidata</i> e <i>Stewartia koreana</i>	EA (NI)	O	300 e 400 mg/kg	46-50 dias	↓ IL-6**, TNF-α** e IL-1β**.	↑ PC* e ↓ EP*.	(Kim, I. <i>et al.</i> , 2021a)
<i>Sesbania grandiflora</i> (L.) Pers.	EEA, EHA, EAC e EM (casca)	O	200 e 400 mg/kg	15 dias	NI	↓ EP***.	(Arora; Itankar, 2021)
<i>Siparuna guianensis</i> Aublet	EM (folha)	O	100 mg/kg	3 dias	NI	↓ EP*.	(Conegund es <i>et al.</i> , 2021)
<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv	EE (flor, macho)	NI	2000 e 4000 mg/kg	28 dias	NI	↓ IA***, a inflamação da articulação*** e EP**; ↑ PC*.	(Zhang, Y. <i>et al.</i> , 2021)

Fórmula SC-E3 (<i>Bupleurum falcatum</i> Linne, <i>Coptis chinensis</i> Franch, <i>Rheum undulatum</i> Linne, <i>Pueraria lobata</i> Ohwi e <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis)	EE (raiz seca)	O	100 e 300 mg/kg	23 dias	↓ TNF- α^* e IL-1 β^* .	↓ EP*.	(Park <i>et al.</i> , 2021)
<i>Spondias mangifera</i> Willd. (<i>Anacardiaceae</i>)	EE, EH, EC (fruto)	O	400 mg/kg	40 dias	NI	↓ DP* e ↓ PA*.	(Khalid <i>et al.</i> , 2021)
<i>Solenostemma argel</i> (Del) Hayne (<i>F. Asclepiadaceae</i>)	Extrato de éter metil terc-butílico e metanol (partes aéreas).	NI	200 e 400 mg/kg	25 dias	↓ TNF- α^* , IL-6* e IL-1 β^* .	↓ VP*.	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021a)
Fórmula “Marham-Mafasel” (<i>Arnebia euchroma</i> e <i>Matricaria chamomilla</i>)	NI (NI)	T	NI	20 dias	NI	↓ EP*.	(Majidi <i>et al.</i> , 2021)
<i>Citrus reticulata</i>	EHA (casca da fruta)	O	50 mg/kg	7 e 14 dias	↓ TNF α^* , IL-1 β^* ; ↑ IL-4* e IL-10*.	↓ DT*.	(Sakr <i>et al.</i> , 2021)
<i>Anacardium occidentale</i> L.	NI (goma/resina)	O	75 mg/kg	15 dias	NI	↓ EJ*** e ↑ PC*.	(Silva <i>et al.</i> , 2021)
<i>Portulaca oleracea</i> L.	EE (parte aérea)	GO	50, 100 ou 200 mg/kg	7 dias	↓ TNF α^* , ↓ IL-1 β^* e ↑ IL-10*.	↑ limiar da hiperalgesia mecânica articular*.	(He <i>et al.</i> , 2021)

<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	EE (galho)	O	200 e 500 mg/kg	21 dias	NI	↓ EP* e ↓ PFT***.	(Lee; Lim <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rhamnella gilgitica</i> Mansf. et Meleh	EAE (cerne)	O	9,71 mg/kg, 19,43 mg/kg e 38,85 mg/kg	23 dias	↓ IL-1β**, IL-6**, IL-17**; ↑ IL-4** e IL-10**.	↓ EP*, IA* e ↑ PC*.	(Su <i>et al.</i> , 2021)
“Semen strychni” <i>Strychnos nuxvomica</i> L (<i>Loganiaceae</i>) e <i>Strychnos Pierriana</i> A.W.Hill	EE 50% (semente madura seca)	G	20, 40 e 80 mg/kg	7 dias	↓ TNF-α* e IL-6*.	↓ EP*.	(Lin, J. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Dendropanax dentiger</i> (Harms) Merr. (<i>Araliaceae</i>)	EE (raiz)	O	127,5 mg/kg, 255,0 mg/kg e 510,0 mg/kg	22 dias	↓ TNF-α**, IL-6**, IL-1β* e IL-17*; ↑ IL-4* e IL-10*.	↓ PA*.	(Yang <i>et al.</i> , 2021)
<i>Jasminum grandiflorum</i> L. subsp. <i>floribundum</i> (R.Br. ex Fresen.) P.S	EM (partes aéreas)	NI	100, 200 e 400 mg/kg	33 dias	NI	↓ VP*.	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021c)

<p>Formulação “Balarista” (<i>Sida cordifolia</i> L., <i>Withania somnifera</i> L. Dunal, <i>Saccharum officinarum</i> L., <i>Woodfordia fruticosa</i>, <i>Ipomoea digitata</i>, <i>Ricinus communis</i>, <i>Alpinia galanga</i>, <i>Elettaria cardamomum</i>, <i>Paederia foetida</i>, <i>Syzygium aromaticum</i> L. Merr. & L.M. Perry, <i>Vetiveria zizanioids</i>, <i>Tribulus terrestris</i>)</p>	NI (NI)	O	2,31 ml/kg	14 dias	↓ TNF- α^* , IL-1 β^* e IL-6 * .	↓ DP ** , IA ** , PA ** e ↑ PC * .	(Das; Bose; Das, 2021).
<p><i>Zingiber officinale</i>, <i>Colchicum luteum</i> e <i>Strychnos nux-vomica</i></p>	EHA e EA. (<i>Zingiber officinale</i> - rizoma seco; <i>Colchicum luteum</i> - cormo seco; <i>Strychnos nux-vomica</i> - cotilédones secos desintoxicados)	O	EHA: 290 e 580 mg/kg; EA: 550 e 1100 mg/kg.	5 dias	NI	↓ VP *** .	(Mian; Tajuddin; Upadhyay, 2021)

<p>“Qing-Luo-Yin” (<i>Sophora flavescens</i> Ait., <i>Sinomenium acutum</i> Rehd. et Wils., <i>Phellodendron chinensis</i> Schneid. e <i>Dioscorea spongiosa</i> J. Q. Xi, M. Mizuno et W. L. Zhao)</p>	<p>GR (<i>Sophora flavescens</i> - raiz; <i>Sinomeniu m acutum</i> - caule; <i>Phellodend ron chinensis</i> - córtex; <i>Dioscorea spongiosae</i> - rizoma)</p>	IG	1350, 2700 e 5400 mg/kg	14 dias	↓ IL-2*, IFN- γ *, IL-1 β *, IL-6* e TNF- α *.	↓ avaliação global da artrite*, IA*, a contagem de articulações inchadas* e EP*.	(Si <i>et al.</i> , 2021)
<i>Zingiber officinale</i>	NI (NI)	GO	50 mg/kg	32 dias	↓ IL-6***, TNF- α *** e IL-17***.	↓ PA**.	(Öz <i>et al.</i> , 2021)
<i>Ricinus communis</i> L. e <i>Withania somnifera</i> L.	EHA (<i>Ricinus communis</i> L.: folha; <i>Withania sommifera</i> L.: raíz)	O	250 e 500 mg/kg	17 dias	NI	↑ PC*, ↓ EP* e PA*.	(Hussain <i>et al.</i> , 2021)
<i>Monothecha buxifolia</i> (Falc.)	EM (parte aérea)	O	50, 100 e 150 mg/kg	21 dias	↓ TNF- α *.	↓ DP*, ↑ PC*.	(Akhtar <i>et al.</i> , 2021)
<i>Amaranthus roxburghianus</i> Nevski	EHA (parte aérea)	NI	20 e 40 mg/kg	28 dias	NI	↓ VP*, DP** e ↑ PC*.	(Chikatipal li; Saravanak umar; Bannoht, 2021)

<i>Citrus limetta</i> Risso (<i>Rutaceae</i>)	EE (casca do fruto)	O	30, 100 e 300 mg/kg	21 dias	↓ TNF- α^* , IL-6* e IL-17A*.	↓ IA* (cotovelos, joelhos e patas) e ↑ limiar de retirada do membro*.	(Babu <i>et al.</i> , 2021)
<i>Stereospermum colais</i> (<i>Bignoniaceae</i>)	EAE (casca do caule)	NI	200 e 400 mg/kg	28 dias	NI	↑ PC*, IA* e ↓ EP**.	(Suseela; Krishnan, 2021)
<i>Hedera helix</i> L.	EE (folhas)	NI	100 e 200 mg/kg	30 dias	↓ TNF- α^* , IL-6*, IL-1 β^* ; ↑ IL-10* e IL-13*.	↑ PC*, ↓ VP* e ↓ EP*.	(Shokry <i>et al.</i> , 2021)
<i>Calotropis procera</i> Linn	EM e EAE (folhas)	O	300 mg/kg	17 dias	↓ TNF- α^{**} e IL-6**.	↓ VP*, PA* e ↑ PC*.	(Singh <i>et al.</i> 2021)
Decocção “Longteng” (<i>Dioscorea nipponica</i> , "Honeysuckle stem" Lonicera, <i>Sinomenium acutum</i> , <i>Paeonia lactiflora</i> Pall, <i>Artemisia annua</i> e <i>Trachelospermum jasminoides</i> .)	EA (NI)	IG	27750 mg/kg	28 dias	↓ IFN- γ^* , IL-17** e ↑ IL-4**.	↓ PA** e DP*.	(Zhang, H. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Globba pendula</i> Roxb.	EAE (rizoma)	O	250 e 500 mg/kg	10 dias	↓ IL-6**.	↓ PA*.	(Ha <i>et al.</i> , 2021)
Formulação “Balarista” (<i>Sida cordifolia</i> L.; <i>Withania somnifera</i> L. Dunal; <i>Saccharum officinarum</i> L.; <i>Woodfordia fruticosa</i> L. Kurz; <i>Ipomoea digitata</i> L., <i>Ricinus communis</i> L., <i>Alpinia galanga</i> L. Willd,	NI (diversas partes)	NI	2,31 ml/kg	28 dias	↓ TNF- α^{**} , IL- β^* e IL-6**.	↑ PC*, ↓ DP**, PA*.	(Das <i>et al.</i> , 2021).

<i>Elettaria cardamomo</i> L. Maton, <i>Paederia foetida</i> L., <i>Syzygium aromaticum</i> L. Merr. & L.M. Perry, <i>Vetiveria zizanioids</i> L. Nash, <i>Tribulus terrestris</i> L.)							
Decocção “Erteng Tongbi” (<i>Celastrus orbiculatus</i> Thunb. e <i>Spatholobus suberectus</i> Dunn.)	Diversos (NI)	O	13500 mg/kg, 4500 mg/kg e 18000 mg/kg.	20 dias	↓ TNF-α** e IL-6**	↓ PA*, DP* e ↑ PC*.	(Wei, M. et al., 2021)
Formulação “Ventoluft” (<i>Pluchea lanceolata</i> , <i>Boerhaavia diffusa</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Balsamodendron mukul</i> , <i>Ricinus communis</i> , <i>Withania somnifera</i> , <i>Pueraria tuberosa</i> , <i>Salmalia malabarica</i> , <i>Phyllanthus emblica</i> , <i>Terminalia chebula</i> , <i>Terminalia belerica</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> e <i>Acorus calamus</i>)	NI	O	20, 40 e 80 mg/kg	28 dias	NI	↑ PC* e ↓ EP*, DJ*	(Sadalage et al., 2021)
<i>Psoralea corylifolia</i> L.	GR	O	200 mg/kg	28 dias	↓ IL-6* e TNF-α*.	↑ PC*** e ↓ VP***, ↓ PA***.	(Pai et al., 2021)

<p>Formulações “Kashayams”: “Balaguluchiadi Kashayam” (<i>Tinospora cordifolia</i>, <i>Sida cordifolia</i>, <i>Adenanthera pavonina</i> e <i>Cedrus deodara</i>, dentre outras), “Punarnavadi Kashayam” (<i>Tinospora cordifolia</i>, <i>Boerhavia diffusa</i>, <i>A.</i> <i>indica</i>, <i>Adhathoda</i> <i>vasicca</i>, dentre outras) e “Gugguluthiktam Kashayam” (bdélio indiano, <i>Tinospora</i> <i>cordifolia</i>, <i>Azadirachta indica</i>, <i>Justicia adhathoda</i>)</p>	EA	IG	2 mL/kg	45 dias	NI	↓ VP* e ↓ PA*.	(Aswathy <i>et al.</i> , 2021)
<p>Legenda: Todos os resultados se referem a “grupo artrítico modelo” vs. “grupo de tratamento”. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 e ****p<0,0001. ↓: diminuiu; ↑: aumentou; AIA: Artrite Induzida por Adjuvante; CIA - Artrite Induzida por Colágeno tipo II; DJ - diâmetro do joelho; DP - diâmetro de pata (milímetros); EA: extrato aquoso; EAC: extrato de acetona; EAE: extrato de acetato de etila; EE: extrato etanólico; EEP: extrato de éter de petróleo; EH: extrato de hexano; EHA: extrato hidroalcoólico; EJ: edema do joelho; EM; extrato metanólico; EP: edema de pata (%); G: gavagem; GO: gavagem oral; GR: grânulos; IA: índice artrítico; IG: intragástrica; ME: microemulsão; NI: não informado; O: oral; PA: pontuação artrítica; PC: peso corporal; PFT: pontuação de flexão do tornozelo; VP: volume de pata; T: tópico.</p>							

Fonte: autoral (2023).

Quadro suplementar 2- Uso de substância isolada de plantas medicinais em modelos experimentais artríticos.

Composto(s) isolado(s)	Planta(s)	Via de adm.	Concentração	Apresentação	Período	Citocinas séricas	Aspectos morfológicos	Referências
Polissacarídeos totais e glicosídeos	<i>Aralia echinocaulis</i> Hand.	IG	125 e 250 mg/kg	L	24 dias	↓ IL-1 β * e TNF- α .*	↓ PA*.	(Li, Y. <i>et al.</i> , 2021)
Fração enriquecida com xantonas	<i>Securidaca inappendiculata</i> Hassk.	G	50 mg/kg	CP	35 dias	↓ TNF- α ** , IL-1 β ** e IL-17 α **.	↑ PC* e PA*.	(Zuo <i>et al.</i> , 2021)
“ <i>Periploca sepium periplosides</i> ”	<i>Periploca sepium</i> Bunge (<i>P. sepium</i>)	O	AIA: 10 mg/kg, 5 mg/kg e 2,5 mg/kg; CIA: 12,5 e 6,25 mg/kg.	L	AIA: 27 dias; CIA: 56 dias.	NI	AIA: ↓ PA* e EP*. CIA: ↓ PA*.	(Lin, Z. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Paris saponin VII</i>	<i>Trillium tschonoskii</i> Maxim	IG	2,5, 5 e 10 mg/kg	L	25 dias	↓ TNF- α *, IL-6* e IL-1 β *.	↑ PC*, ↓ EP*, ↓ DP*, ↓ IA*.	(Meng <i>et al.</i> , 2021)
Falcarinol	<i>Radix Saposhnikovia</i>	G	40 e 80 mg/kg	L	20 dias	↓ TNF- α * e IL-6**.	NI	(Zhao <i>et al.</i> , 2021)
Curcumina	<i>Curcuma longa</i> L.	NI	170 mg/kg	LP, MIC, PIP e L	20 dias	↓ IL-1*, IL-6* e TNF- α *.	NI	(Rinkunaitė <i>et al.</i> , 2021)
<i>Sinomenine</i>	<i>Sinomenium acutum</i>	IG	25, 50 e 100 mg/kg	L	21 dias	↓ IL-6**, IL-1 β **, IL-17** e TNF- α *.	↓ PA*, ↓ DP**.	(Liao <i>et al.</i> , 2021)
“Syringin” e “Scopoletin”	NI	O	50, 100, 200 mg/kg	L	21 dias	↑ IL-10** e ↓ IL-6**.	↓ EP****.	(Chen <i>et al.</i> , 2021)

Fenhol e 2-4-di-tert-butylphenol	<i>Alpinia calcarata</i> (Haw.) Roscoe (Fam. Zingiberaceae)	O	50 e 100 mg/kg	L	16 dias	NI	↓ EP* e ↓ PA*.	(Premrajan <i>et al.</i> , 2021)
Robinin	<i>Astragalus falcatus</i> Lam.	O	50 mg/kg	L	28 dias	Não obteve efeito sobre os níveis de IL-17A no plasma.	Não obteve efeito sobre o PC e VP.	(Tsiklaur <i>et al.</i> , 2021)i
Oleuropeína e Oleuropeína peracetilada	<i>Olea europaea</i> L. (OL)	O	Oleuperina (0,05% p/p) e Oleuropeína peracetilada (0,025% e 0,05% p/p)	L	42 dias	↓ IL-1β*, IL-6*, IL-17*, IFN-γ* e TNF-α*.	↓ PA*.	(Castejón <i>et al.</i> , 2021)
Umbeliferona	<i>Agele marmilosa</i>	O	10, 20 e 40 mg/kg	L	28 dias	↓ TNF-α*, IL-1β**, IL-6** e IL-17* e ↑ IL-10* e TGF-β*.	↑ PC**, ↓ DP*** e PA*.	(Wu <i>et al.</i> , 2021)
“Gintonin”	<i>Panax Ginseng</i>	O	25, 50 e 100 mg/kg	L	29 dias	↓ IL-6* e G-CSF*.	↑ PC*, ↓ EP* e PA*.	(Kim, M. <i>et al.</i> , 2021)
Saponinas Triterpênicas	<i>Entada phaseoloides</i> (L.)	G	25, 50 e 100 mg/kg	L	21 dias	↓ IL-1β***, TNF-α*** e IL-17***.	↓ PA***, EP*.	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)
Curcumina e Resveratrol	NI	IIA	NI	NP e L	14 dias	↓ TNF-α*.	↓ DMJ*.	(Abbas; El-Deeb; Zewail, 2021)
Cânfora	<i>Ocimum kilimandscharicum</i> Gürke (Lamiaceae)	O	30 mg/kg	L	6 horas	NI	↓ hiperalgesia mecânica* e ↓ EJ*.	(Santos <i>et al.</i> , 2021)

“Tomatidine”	Família <i>Solanaceae</i>	IIP	5 e 15 mg/kg	L	14 dias	↓ IL-1β*, IL-6* e TNFα*.	↓ PA*, EP* e ↑ PC***.	(Yu <i>et al.</i> , 2021)
“Naringenin”	NI	O	40 mg/kg	L e NP	28 dias	↓ IL-6*** e TNF-α***.	↓ IT***.	(Munir <i>et al.</i> , 2021)
“Sparstolonin B”	<i>Sparganium stoloniferum</i>	NI	300 mg/kg	L	14 dias	↓ IL-17*, IL-6* e ↑ TGF-β*.	↓ PA*.	(Sun, Y. <i>et al.</i> , 2021)
“Punicalagin”	<i>Punica granatum</i>	IIP	50 mg/kg	L	14 dias	↓ IL-6* e TNF-α*.	↓ PA* e DP*.	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
“Glaucocalyxin A”	<i>Rabdosia japonica var. glaucocalyx</i>	NI	10, 20 e 40 mg/kg	L	NI	↓ IL-6*, IL-1β* e ↓ IL-10*.	↓ PA* e EP*.	(Zhang, C. <i>et al.</i> , 2021)
Celastrol	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F	IV	NI	NP e L	NI	↓ TNF*** e IL-1β***.	↓ DP*** e DT***.	(Deng <i>et al.</i> , 2021)
“Naringin”	<i>Citrus ×paradisi</i>	NI	20 mg/kg	NP e L	NI	↓ INF-γ*, IL-6* e TNF-α* e ↑ IL-10*.	↓ PA*, VP*.	(Mohanty <i>et al.</i> , 2021)
3,5,7,3',4'- Pentahidroxiflavona	<i>Madhuca indica J. F. Gmel</i>	GO	5, 10 e 20 mg/kg	L	28 dias	↓ IL-1β*, IL-6* e TNF-α*.	↑ PC*, ↓ EP* e DP*.	(Tang <i>et al.</i> , 2021)
“Russelioside B”	<i>Caralluma quadrangula (Forssk.)</i>	NI	25 e 50 mg/kg	L	NI	↓ TNF-α**, IL-6** e IL-1β**.	↓ PC*, EP* e VP*.	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021b)
Ácido cis-aconítico	<i>Echinodorus grandiflorus</i>	GO	10, 30 e 90 mg/kg	L	NI	NI	↓ PA*.	(Oliveira <i>et al.</i> , 2021)

Polissacarídeo do caule de <i>Dendrobium huoshanense</i>	<i>Dendrobium huoshanense</i> C. Z. Tang et S. J. Cheng	O	109,5 e 438 mg/kg	L	30 dias	↓ IL-1β*, IL-6*, IL-17* e TNF-α*; ↑ IL-10** e TGF-β1**.	↓ PA** e DP**.	(Shang et al., 2021)
Comprimido de glicosídeo de <i>Tripterygium</i>	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F	G	15, 30 e 45 mg/kg	L	7 dias	↓ TNF-α* e IL-6*.	↓ DP*.	(Lin, J. et al., 2021)
Berberina	Gêneros Berberis, Mahonia, Hydrastis e Coptis.	NI	1 mg/kg	L	28 dias	NI	↓ IAA*.	(Vita et al., 2021)
Ácido rosmarínico	<i>Rosmarinus officinalis</i> L	O	30 e 60 mg/kg	L	35 dias	↓ TNF-α*.	↑ PC*, movimento articular**, atividade muscular** e movimento locomotor**.	(Wei; Liu; Li, 2021)
“Nitidine chloride”	<i>Zanthoxylum nitidum</i>	IIP	10 mg/kg	L	14 dias	NI	↓ PA*.	(Shen et al., 2021)
“Xylopic acid”	<i>Xylopic acid</i> <i>Xylopic acid</i> (<i>Annonaceae</i>)	NI	100 e 200 µg/mL	NP	NI	↓ TNF-α***.	↓ EP*** e PA***.	(Alolga et al., 2021)
“Paeoniflorin”	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall	IV	100 mg/kg	LP	25 dias	↓ TNF-α**, IL-1β**, IL-6** e ↑ IL-10**.	↓ EP** e PA**.	(Wang, D. et al., 2021)
“Clematichine noside AR” e “Triptolide”	<i>Clematis mandshurica</i> Rupr. e <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.	O	<i>Triptolide</i> : 45 µg/kg; <i>Triptolide</i> + <i>Clematichine noside AR</i> : 45 µg/kg + 8 mg/kg e 45 µg/kg + 32 mg.	L	25 dias	↓ IL-1β*	↓ PA*, EP* e ↑ PC*.	(Wang, X. N. et al., 2021)

“Wilforlide A”	NI	IIP	30 e 60 mg/kg	L	28 dias	NI	↓ PA **, DP**.	(Cao <i>et al.</i> , 2021)
Ácido “ent-hardwickiic”	<i>Copaifera pubiflora</i> Benth	GO	1, 3 e 10 mg/kg	L	NI	NI	↓ EJ*.	(SímARO <i>et al.</i> , 2021)
Fração rica em quinona	<i>Ardisia crispa</i>	O	3, 10 e 30 mg/kg	L	13	NI	↓ EP*.	(Blin <i>et al.</i> , 2021)
Flavonoides totais de <i>Bidens pilosa</i>	<i>Bidens pilosa</i>	IG	40, 80 e 160 mg/kg	L	28 dias	↓ IL-1β***, IL-17*** e TNF***.	↑ PC* e ↓ EP***, PA*.	(Hong <i>et al.</i> , 2021)
<p>Legenda: Todos os resultados se referem a “grupo artrítico modelo” vs. “grupo de tratamento”. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 e **** p<0,0001. ↓: diminuiu; ↑: aumentou; AIA: artrite induzida por adjuvante; CIA: artrite experimental induzida por colágeno tipo II; CP: cápsulas; DMJ: diâmetro médio do joelho; DP - diâmetro de pata (milímetros); EJ: edema do joelho; EP: edema de pata (%); G: gavagem; GO: gavagem oral; GR: grânulos; IA: índice artrítico; IAA: incidência absoluta de artrite; IG: intragástrica; IIA: injeção intra-articular; IIP: injeção intraperitoneal; IT: inchaço do tornozelo; IV: intravenosa; L: forma livre; LP: lipossoma; MIC: micela; NI: não informado; NP: nanopartícula; O: oral; PA: pontuação artrítica; PC: peso corporal; PIP: piperina; VP: volume de pata.</p>								

Fonte: autoral (2023).

Quadro suplementar 3 - Alterações em parâmetros hematológicos, bioquímicos, histológicos e radiológicos de extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais em modelos experimentais artríticos.

Planta(s) ou substância(s) isolada(s)	Tipo de extrato (partes da planta) ou Apresentação	Via de adm.	Concentração	Período de tratamento	Fatores bioquímicos (séricos) e hematológicos	Aspectos histológicos e radiográficos	Referências
<i>Ardisia solanacea</i> (Poir.) Roxb	EAE, EM e EA (folha)	O	250 e 500 mg/kg.	18 dias	PH: ↓ VHS** e CTP**. PB: ↓ PCR***, FR**.	R: ↓ erosão óssea, estreitamento do espaço articular e o inchaço dos tecidos moles (T).* H: ↓ a destruição óssea e cartilaginosa, formação de <i>pannus</i> e a inflamação celular (T).	(Silpavathi; Das; Das, 2021)
<i>Liquidambar formosana</i>	EEP, EAE e EA (infrutescência)	IG	EEP - 75 mg/kg; EAE - 100 mg/kg; EA - 130 mg/kg	21 dias	NI	MCT: ↓ destruição óssea e articular (P).* H: ↓ inflamação sinovial** e erosão cartilaginosa (T).***	(Li, W. X. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Aloe thraskii</i> Baker	EE (folha)	NI	100 e 200 mg/kg	35 dias	PB: ↓ FR*, anti-CCP*, TGO*, ALP*, TGP*, BT* e ↑ PT*.	NI	(Kamal <i>et al.</i> , 2021)
<i>Tridax procumbens</i>	EM (toda a planta)	O	200 e 400 mg/kg	28 dias	PH: ↓ Le*, VHS*, ↑ E* e Hb*.	NI	(Rao; Rao.; Satishchandra, 2021)
Decocção “Wutou” (<i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> , <i>Ephedrae Herba</i> , <i>Paeoniae Radix Alba</i> , <i>Aconiti Radix Cocta</i> e <i>Astragali Radix</i> .)	EA (<i>Ephedrae Herba</i> - caule; Todas as outras plantas - raiz).	IG	3750 e 7500 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ angiogênese e hiperplasia sinovial (J).*	(Ba <i>et al.</i> , 2021)

<i>Saussurea laniceps</i> Hand.-Mazz. (SL)	EA (parte aérea)	O	500, 1000, 2000 mg/kg.	21 dias	NI	↓ Pontuação radiológica** (P) e histológica**** (T).	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
“Fufang Shatai Heji” (inclui principalmente <i>Glycyrrhiza Uralensis</i> , <i>Radix Ophiopogonis</i> , <i>Radix Astragali</i> , <i>Radix Pseudostellariae</i> , <i>Radix Adenophorae</i> , <i>Rehmannia glutinosa</i> , <i>Triticum aestivum</i> , <i>Prunella vulgaris</i> e <i>Dendrobium nobile</i> .)	NI (NI)	IG	10 mL/kg	35 dias	NI	H: ↓ destruição da cartilagem e inflamação sinovial (T e J).*	(Fan <i>et al.</i> , 2021)
<i>Boswellia serrata</i>	NI (NI)	G	40 e 80 mg/kg	22 dias	PH: ↓ VHS*. PB: ↓ PCR*.	H: ↓ pontuação histopatológica*, hiperplasia sinovial, infiltração de células inflamatórias e melhorou a morfologia da estrutura cartilaginosa e óssea (T).	(Majeed <i>et al.</i> , 2021)
<i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Schott	EE (flor).	IG	150 e 300 mg/kg	28 dias	PB: ↓ PCR* e FR*.	H: ↓ infiltração de células inflamatórias, erosão da cartilagem e hiperplasia sinovial (T).	(Liu; Su, 2021)
<i>Artocarpus tonkinensis</i>	EA (folhas)	O	NI	NI	NI	H: ↓ infiltração de células inflamatórias, apresentando cartilagem com aspecto intacto e liso (J).	(Orecchini <i>et al.</i> , 2021)
<i>Caragana stenophylla</i>	EE (raíz)	NI	120, 240 e 480 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ degeneração das células sinoviais e a infiltração de células inflamatórias (T).	(Pan <i>et al.</i> , 2021)

Decocção “Wutou” (<i>Radix Aconiti, Herba Ephedrae, Radix Paeoniae Alba, Radix Astragali e Radix Glycyrrhizae Preparata</i>)	EA (NI)	O	2564 mg/kg (todas as plantas), 2244 mg/kg (todas as plantas, exceto a <i>Radix aconiti</i>) e 375 mg/kg (<i>Radix aconiti</i>)	30 dias	NI	H e MCT: ↓ destruição articular* (P).	(Xie <i>et al.</i> , 2021)
<i>Kaempferia parviflora</i> Wall. ex Baker	EE (rizoma)	O	150 e 300 mg/kg	28 dias	NI	H: na classificação histológica da inflamação sinovial, ↓ pontuação de vascularização* e da presença de células inflamatórias* (P).	(Ongchai <i>et al.</i> , 2021)
“Qing-Luo-Yin” (<i>Radix Sophorae flavescens, Caulis Sinomenium acutum, Cortex Phellodendri chinensis e Rhizoma Dioscoreae hypoglaucae</i>)	EA (NI)	O	450 mg/kg	31 dias	PB: ↓ PCR**, FR* e Anti-CCP**.	NI	(Wang, R. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Terminalia catappa</i>	EE e EA (casca do tronco)	O	500 mg/kg	8 dias	PH: ↓ Le*, Gr*. PB: ↓ FR*; ↑ PCR*.	H e R: ↓ destruição da articulação sinovial e formação de <i>pannus</i> (P).	(Daram <i>et al.</i> , 2021)
<i>Sesbania grandiflora</i> (L.) Pers.	EEA, EHA, EAC e EM (casca)	O	200 e 400 mg/kg	15 dias	PH: ↑ E*, Hb***; ↓ VHS*, Le*. PB: ↑ PT*, ↓ Gb*.	NI	(Arora; Itankar, 2021)

<i>Siparuna guianensis</i> Aublet	EM (folha)	O	100 mg/kg	3 dias	NI	H: ↓ área do processo inflamatório e do número de células inflamatórias (T).*	(Conegundes <i>et al.</i> , 2021)
<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv	EE (flor, macho)	NI	2000 e 4000 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ formação de <i>pannus</i> , danos na cartilagem e infiltração de células inflamatórias (T). MCT: ↓ destruição óssea *** (T).	(Zhang, Y. <i>et al.</i> , 2021)
Fórmula SC-E3 (<i>Bupleurum falcatum</i> Linne, <i>Coptis chinensis</i> Franch, <i>Rheum undulatum</i> Linne, <i>Pueraria lobata</i> Ohwi e <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis.)	EE (raiz seca)	O	100 e 300 mg/kg	23 dias	PB: ↓ TGO***, TGP***.	H: ↓ erosão, edema e deformação óssea e infiltração de células inflamatórias (J).* MCT: ↓ destruição articular (J).	(Park <i>et al.</i> , 2021)
<i>Solenostemma argel</i> (Del) Hayne	Extrato de éter metil terciário e metanol (partes aéreas).	NI	200 e 400 mg/kg	25 dias	PB: ↓ Anti-CCP*, PCR* e FR*.	H: ↓ erosão óssea*, danos na cartilagem*, inflamação, formação de <i>pannus</i> (T).	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021a)
Fórmula “Marham-Mafasel” (<i>Arnebia euchroma</i> e <i>Matricaria chamomilla</i>)	NI (NI)	T	NI	20 dias	NI	R e H: Não houveram diferenças significativas entre os grupos.	(Majidi <i>et al.</i> 2021)
<i>Citrus reticulata</i>	EHA (casca da fruta)	O	50 mg/kg	7 e 14 dias	PB: ↓ FR*.	H: ↓ infiltração de células inflamatórias e ↑ formação de cartilagem (T).	(Sakr <i>et al.</i> , 2021)

<i>Portulaca oleracea</i> L.	EE (parte aérea)	GO	50, 100 ou 200 mg/kg	7 dias	NI	H: ↓ infiltração de células inflamatórias* (NI).	(He <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rhamnella gilgitica</i> Mansf. et Meleh.	EAE (cerne)	O	9,71 mg/kg, 19,43 mg/kg e 38,85 mg/kg	23 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica* (J).	(Su <i>et al.</i> , 2021)
“Semen strychni” (<i>Strychnos nuxvomica</i> L e <i>Strychnos Pierriana</i> A.W.Hill)	EE 50% (semente madura seca)	G	20, 40 e 80 mg/kg	7 dias	PB: Não houveram alterações significativas: Creatinina, CK-BB.	H: ↓ pontuação histopatológica*, destruição da cartilagem e infiltração de células inflamatórias (NI).	(Lin, J. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Dendropanax dentiger</i> (Harms) Merr. (Araliaceae)	EE (raiz)	O	127,5 mg/kg, 255,0 mg/kg e 510,0 mg/kg	22 dias	PB: ↓ FR** e PCR**.	H: ↓ erosão óssea e cartilaginosa, hiperplasia sinovial e infiltração de células inflamatórias (T).	(Yang <i>et al.</i> , 2021b)
<i>Jasminum grandiflorum</i> L. subsp. <i>floribundum</i> (R.Br. ex Fresen.) P.S	EM (partes aéreas)	NI	100, 200 e 400 mg/kg	33 dias	PB: ↓ FR*, PCR*, anti-CCP*.	H: ↓ pontuação histopatológica* (P).	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021c)
Formulação “Balarista” (<i>Sida cordifolia</i> L., <i>Withania somnifera</i> L. Dunal, <i>Saccharum officinarum</i> L., <i>Woodfordia fruticosa</i> , <i>Ipomoea digitata</i> ,	NI (NI)	O	2,31 ml/kg	14 dias	PH: ↑ E***, Hb***, Hct***; ↓ Le***, CTP***. PB: ↓ TGO**, TGP**, ALP**, BT**, PCR**, FR**, CT**, TG**, LDL**, VLDL**; ↑ HDL**, PT** e albumina**.	H: ↓ hiperplasia sinovial, formação de <i>pannus</i> , erosão cartilaginosa e óssea (T);* R: ↓ estreitamento do espaço articular, reabsorção da matriz óssea e inchaço dos tecidos moles (T).*	(Das; Bose; Das, 2021).

<i>Ricinus communis</i> , <i>Alpinia galanga</i> , <i>Elettaria cardamomum</i> , <i>Paederia foetida</i> , <i>Syzygium aromaticum</i> L. Merr. & L.M. Perry, <i>Vetiveria zizanioids</i> , <i>Tribulus terrestris</i>)							
<i>Zingiber officinale</i> , <i>Colchicum luteum</i> e <i>Strychnos nux-vomica</i>	EHA e EA. (<i>Zingiber officinale</i> - rizoma seco; <i>Colchicum luteum</i> - corno seco; <i>Strychnos nux-vomica</i> - cotilédones secos desintoxicados)	O	EHA: 290 e 580 mg/kg; EA: 550 e 1100 mg/kg.	5 dias	NI	R: ↓ alterações dos ossos causadas pela artrite - como a esclerose (P).	(Mian; Tajuddin; Upadhyay, 2021)
“Qing-Luo-Yin” (<i>Sophora flavescens</i> Ait., <i>Sinomenium acutum</i> Rehd. et Wils., <i>Phellodendron chinensis</i> Schneid. e <i>Dioscorea spongiosa</i> J. Q. Xi, M. Mizuno et W. L. Zhao)	GR (<i>Sophora flavescens</i> - raiz; <i>Sinomenium acutum</i> - caule; <i>Phellodendron chinensis</i> - córtex; <i>Dioscorea spongiosa</i> - rizoma)	IG	1350, 2700 e 5400 mg/kg	14 dias	NI	H: ↓ formação de <i>pannus</i> , erosão óssea e da cartilagem, proliferação sinovial, infiltração de células inflamatórias (J).*	(Si <i>et al.</i> , 2021)

<i>Zingiber officinale</i>	NI (NI)	GO	50 mg/kg	32 dias	PB: Não houveram alterações significativas - TGO, TGP, CT, Creatinina, TG, LDL e HDL.	H: ↓ hiperplasia sinovial e inflamação perissinovial (NI).	(Öz <i>et al.</i> , 2021)
<i>Ricinus communis</i> L. e <i>Withania somnifera</i> L.	EHA (<i>Ricinus communis</i> L.: folha; <i>Withania somnifera</i> L.: raíz)	O	250 e 500 mg/kg	17 dias	PH: ↑ E*, Hb*, Hct*; ↓ VHS*, Le*, CTP*. PB: ↓ PCR*, FR*, ALP*, TGP* e TGO*.	H: ↓ formação de <i>pannus</i> , infiltração de células inflamatórias e erosão óssea (T). R: ↓ anquilose articular e reação periosteal (metatarso).	(Hussain <i>et al.</i> , 2021)
<i>Monotheca buxifolia</i> (Falc.)	EM (parte aérea)	O	50, 100 e 150 mg/kg	21 dias	PH: ↓ Le**. PB: ↓ PCR**, ALP** e TGP*** e não obteve diferença significativa nos níveis de TGO, ureia e creatinina.	H: ↓ erosão óssea, formação de <i>pannus</i> e inflamação (T).*	(Akhtar <i>et al.</i> , 2021)
<i>Amaranthus roxburghianus</i> Nevski	EHA (parte aérea)	NI	20 e 40 mg/kg	28 dias	PB: ↓ TGO*, TGP*, ALP* e PT*.	H: ↓ formação de granuloma e ↓ de células inflamatórias em regiões com edema e necrose (T).	(Chikatipalli; Saravanakumar; Bannoth, 2021)
<i>Citrus limetta</i> Risso (Rutaceae)	EE (casca do fruto)	O	30, 100 e 300 mg/kg	21 dias	PB: ↓ PCR*.	H: ↓ presença de células inflamatórias e os danos causados ao tecido cartilaginoso e revestimento da sinóvia (J).	(Babu <i>et al.</i> , 2021)
<i>Hedera helix</i> L.	EE (folhas)	NI	100 e 200 mg/kg	30 dias	NI	H: houve melhora na estrutura macroscópica e histológica articular (P).	(Shokry <i>et al.</i> , 2021)
<i>Calotropis procera</i> Linn	EM e EAE (folhas)	O	300 mg/kg	17 dias	PB: ↓ TGO**, TGP**, ALP**, FR** e PCR**.	R: ↓ estreitamento do espaço articular; houve melhora geral no padrão radiográfico das articulações (T)	(Singh <i>et al.</i> 2021)

Decocção “Longteng” (<i>Dioscorea nipponica</i> , “Honeysuckle stem”, <i>Sinomenium acutum</i> , <i>Paeonia lactiflora</i> Pall, <i>Artemisia annua</i> e <i>Trachelospermum jasminoides</i>)	EA (NI)	IG	27750 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ as pontuações de inflamação sinovial, danos na cartilagem e erosão óssea (P).*	(Zhang, H. <i>et al.</i> , 2021)
<i>Globba pendula</i> Roxb.	EAE (rizoma)	O	250 e 500 mg/kg	10 dias	NI	H: ↓ edema e infiltração de células inflamatórias (NI).	(Ha <i>et al.</i> , 2021)
Formulação “Balarista” (<i>Sida cordifolia</i> L.; <i>Withania somnifera</i> L. Dunal; <i>Saccharum officinarum</i> L.; <i>Woodfordia fruticosa</i> L. Kurz; <i>Ipomoea digitata</i> L.; <i>Ricinus communis</i> L.; <i>Alpinia galanga</i> L. Willd; <i>Elettaria cardamomo</i> L. Maton; <i>Paederia foetida</i> L.; <i>Syzygium aromaticum</i> L.	NI (diversas partes)	NI	2,31 ml/kg	28 dias	PH: ↑ E** e Hb**; ↓ Le**, VHS**, CTP**. PB: ↓ TGO**, TGP**, ALP**, PCR**, FR** e ↑ PT**.	H: ↓ hiperplasia sinovial, infiltração de células inflamatórias, formação de <i>pannus</i> e erosão óssea e cartilaginosa (P - articulações interfalângicas). R: ↓ inchaço dos tecidos e destruição óssea (P - articulações interfalângicas).	(Das, 2021).

Merr. & L.M. Perry; <i>Vetiveria zizanioids</i> L. Nash; <i>Tribulus terrestris</i> L.)							
Decocção “Erteng Tongbi” (<i>Celastrus orbiculatus</i> Thunb. e <i>Spatholobus suberectus</i> Dunn.)	Diversos (NI)	O	13500 mg/kg, 4500 mg/kg e 18000 mg/kg.	20 dias	NI	H: ↓ formação de <i>pannus</i> , hiperplasia sinovial e destruição da articulação (J).	(Wei, M. <i>et al.</i> , 2021)
Formulação “Ventoluft” (<i>Pluchea lanceolata</i> , <i>Boerhaavia diffusa</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Balsamodendron mukul</i> , <i>Ricinus communis</i> , <i>Withania somnifera</i> , <i>Pueraria tuberosa</i> , <i>Salmalia malabarica</i> , <i>Phyllanthus emblica</i> , <i>Terminalia chebula</i> , <i>Terminalia</i>	NI	O	20, 40 e 80 mg/kg	28 dias	PH: ↑ Hb ^{***} e E ^{***} . ↓ VHS ^{***} e Le ^{***} . PB: ↓ FR ^{***} , TGO ^{***} , TGP [*] e PCR [*] .	H: ↓ pontuação de dano histológico.	(Sadalage <i>et al.</i> , 2021)

<i>belerica, Zingiber officinale, Piper nigrum, Piper longum e Acorus calamus)</i>							
<i>Psoralea corylifolia</i> L.	GR	O	200 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ pontuação histológica*, infiltração de células inflamatórias, hiperplasia sinovial, destruição da cartilagem e erosão óssea (J e T).	(Pai <i>et al.</i> , 2021)
Formulações “Kashayams”: “Balaguluchiadi Kashayam” (<i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Sida cordifolia</i> , <i>Adenantha pavonina</i> e <i>Cedrus deodara</i> , dentre outras), “Punarnavadi Kashayam” (<i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Boerhavia diffusa</i> , <i>A. indica</i> , <i>Adhathoda vasicca</i> , dentre outras) e “Gugguluthiktam Kashayam” (bdélio indiano, <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Azadirachta</i>)	EA	IG	2 mL/kg	45 dias	PB: ↓ PCR* e FR*.	NI	(Aswathy <i>et al.</i> , 2021)

<i>indica, Justicia adhathoda</i>)							
Polissacarídeos totais e glicosídeos (<i>Aralia echinocaulis</i>)	L	IG	125 e 250 mg/kg	24 dias	NI	H: ↓ hiperplasia sinovial (T).	(Li, Y. et al., 2021)
Fração enriquecida com xantonas (<i>Securidaca inappendiculata</i> Hassk.)	CP	G	50 mg/kg	35 dias	NI	H: demonstrou efeitos protetivos, por apresentar cartilagem intacta (T).	(Zuo et al., 2021)
“ <i>Periploca sepium periplosides</i> ” (<i>Periploca sepium</i> Bunge)	L	O	AIA: 10 mg/kg, 5 mg/kg e 2,5 mg/kg; CIA: 12,5 e 6,25 mg/kg.	AIA: 27 dias; CIA: 56 dias.	NI	AIA - R: ↓ erosão óssea (P); H: ↓ lesão da cartilagem, hiperplasia da membrana sinovial e infiltração de células inflamatórias (P). CIA - H: ↓ destruição da cartilagem articular e infiltração inflamatória (P).	(Lin, Z. et al., 2021)
“Paris saponin VII” (<i>Trillium tschonoskii</i> Maxim)	L	IG	2,5, 5 e 10 mg/kg	25 dias	NI	H: ↓ erosão óssea e cartilaginosa, infiltração de células inflamatórias, hiperplasia sinovial (T).*	(Meng et al., 2021)
Falcarinol (<i>Radix Saposhnikoviae</i>)	L	G	40 e 80 mg/kg	20 dias	NI	H: ↓ formação de <i>pannus</i> e infiltração inflamatória (T e J).	(Zhao et al., 2021)
Curcumina (<i>Curcuma longa</i> L.)	LP, MIC, PIP e L	NI	170 mg/kg	20 dias	PH: Não houveram diferenças significativas - E, Le, Hb.	NI	(Rinkunait e et al., 2021)

"Sinomenine" (<i>Sinomenium acutum</i>)	L	IG	25, 50 e 100 mg/kg	21 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica** (P). MCT: ↓ destruição óssea* (P).	(Liao <i>et al.</i> , 2021)
"Syringin" e "Scopoletin" (<i>Saussurea laniceps</i> Hand.-Mazz)	L	O	50, 100, 200 mg/kg	21 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica** (NI) R: ↓ pontuação radiológica*** (NI).	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
"Fenchol" e "2-4-di-tert-butylphenol" (<i>Alpinia calcarata</i> (Haw.) Roscoe)	L	O	50 e 100 mg/kg	16 dias	PH: ↑ E, Hb*; ↓ Le*, VHS* e CTP*. PB: ↓ TGO*, TGP*, ALP*, PT* e PCR*.	H: ↓ erosão óssea, infiltração de células inflamatórias e destruição da cartilagem articular (T). R: ↓ inchaço dos tecidos moles e erosão óssea (P).	(Premrajan <i>et al.</i> , 2021)
Oleuropeína e Oleuropeína peracetilada (<i>Olea europaea</i> L.)	L	O	Oleuperina (0,05% p/p) e Oleuropeína peracetilada (0,025% e 0,05% p/p)	42 dias	NI	H: ↓ erosão da cartilagem, exsudação no espaço sinovial, infiltração de células inflamatórias e hiperplasia (J).	(Castejón <i>et al.</i> , 2021)
Umbeliferona (<i>Agele marmilosa</i>)	L	O	10, 20 e 40 mg/kg	28 dias	PH: ↑ Hb***, E*** e Hct***; ↓ Le*** e CTP***. PB: ↓ TGO***, TGP***, ALP***.	H: ↓ pontuação histopatológica na erosão óssea, morte de condrócitos, inflamação, erosão da superfície da cartilagem (NI).***	(Wu <i>et al.</i> , 2021)
"Gintonin" (<i>Panax Ginseng</i>)	L	O	25, 50 e 100 mg/kg	29 dias	NI	H: ↓ pontuação inflamatória***, formação de <i>pannus</i> , infiltração de células inflamatórias	(Kim, M. <i>et al.</i> , 2021)
Saponinas triterpênicas (<i>Entada phaseoloides</i> L.)	L	G	25, 50 e 100 mg/kg	21 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica***, infiltração de células inflamatórias, hiperplasia sinovial (P).	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)

Curcumina e Resveratrol	NP e L	IIA	NI	14 dias	NI	H: um dos tratamentos (contendo ambas substâncias) acarretou à falta de alterações histopatológicas no tecido cartilaginoso e à pele que reveste a articulação. (NI)	(Abbas; El-Deeb; Zewail, 2021)
“Tomatidine” (Solanaceae)	L	IIP	5 e 15 mg/kg	14 dias	NI	H: ↓ hiperplasia sinovial, formação de <i>pannus</i> , erosão da cartilagem e óssea e infiltração de células inflamatórias (T).*** R: ↓ pontuação radiológica **, destruição articular e estreitamento do espaço articular (P).*	(Yu <i>et al.</i> , 2021)
“Naringenin”	L e NP	O	40 mg/kg	28 dias	PB: ↓ FR***	H: ↓ inflamação articular* (T).	(Munir <i>et al.</i> , 2021)
“Sparstolonin B” (<i>Sparganium stoloniferum</i>)	L	NI	300 mg/kg	14 dias	NI	H: ↓ infiltração de células inflamatórias e hiperplasia de células sinoviais (NI).	(Sun, Y. <i>et al.</i> , 2021)
"Punicalagin" (<i>Punica granatum</i>)	L	IIP	50 mg/kg	14 dias	PB: Não houveram diferenças significativas - TGO, TGP e creatinina.	H: ↓ dano à cartilagem, infiltração de células inflamatórias e hiperplasia sinovial (NI).*	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
"Glaucocalyxin A" (<i>Rabdosia japonica var. glaucocalyx</i>)	L	NI	10, 20 e 40 mg/kg	NI	NI	H: ↓ infiltração de linfócitos e formação de <i>pannus</i> .	(Zhang, C. <i>et al.</i> , 2021)
Celastrol (<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F)	NP e L	IV	NI	NI	NI	H: ↓ destruição da cartilagem e inflamação sinovial (T). MCT: ↓ erosão óssea (T).	(Deng <i>et al.</i> , 2021)
“Naringin” (<i>Citrus ×paradisi</i>)	NP e L	NI	20 mg/kg	NI	PB: ↓ PCR*, FR*.	NI	(Mohanty <i>et al.</i> , 2021)

Nerolidol	NP e L	O	100 mg/kg	NI	NI	H: ↓ parâmetros inflamatórios (infiltração de células inflamatórias) (J).	(Souza <i>et al.</i> , 2021)
3,5,7,3',4'-Pentahidroxi-flavona (<i>Madhuca indica</i> J. F. Gmel)	L	GO	5, 10 e 20 mg/kg	28 dias	PH: ↑ E* e Hb*; ↓ Le*, VHS* e CTP*. PB: ↓ TGO*, TGF*, ALP*, PCR*, FR* e ↑ albumina*.	H: ↓ proliferação sinovial, infiltração inflamatória e formação de <i>pannus</i> (T)*.	(Tang <i>et al.</i> , 2021)
Saponinas de <i>Panax notoginseng</i>	L	G	75 mg/kg	NI	NI	MCT: ↓ destruição óssea vertebral e articular (primeira vértebra lombar e fêmur)*.	(Wei, C. C. <i>et al.</i> , 2021)
"Russelioside B" (<i>Caralluma quadrangula</i> Forssk.)	L	NI	25 e 50 mg/kg	NI	PH: ↑ E*, Hb*, Hct*, VPM*; ↓ Le*. PB: ↓ FR**, anti-CCP**, PCR de alta sensibilidade**.	H: ↓ formação de <i>pannus</i> , destruição da cartilagem, erosão óssea e inflamação (T)*.	(El-Shiekh <i>et al.</i> , 2021b)
Ácido cis-aconítico (<i>Echinodorus grandiflorus</i>)	L	GO	10, 30 e 90 mg/kg	NI	NI	H: ↓ infiltração de células inflamatórias (J).	(Oliveira <i>et al.</i> , 2021)
"Biochanin A" (<i>Trifolium pratense</i>)	L	IIP	AIA: 0,36, 1,8 e 9 mg/kg. Zimosan: 9 mg/kg.	NI	NI	H: ↓ pontuação histopatológica*, infiltração de leucócitos na sinóvia, hiperplasia sinovial e hiperemia vascular (J)	(Felix <i>et al.</i> , 2021)
Polissacarídeo do caule de <i>Dendrobium huoshanense</i> C. Z. Tang et S. J. Cheng	L	O	109,5 e 438 mg/kg	30 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica**, infiltração de células inflamatórias, hiperplasia sinovial, erosão da cartilagem, formação de <i>pannus</i> e destruição óssea (T). MCT: melhorou a estrutura óssea, ↓ a porcentagem de porosidades abertas** (T).	(Shang <i>et al.</i> , 2021)

Comprimido de glicosídeo de <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F)	L	G	15, 30 e 45 mg/kg	7 dias	PB: Não houveram diferenças significativas - TGO e TGP.	H: ↓ pontuação histopatológica* (NI).	(Lin, J. <i>et al.</i> , 2021)
Ácido rosmarínico (<i>Rosmarinus officinalis</i> L)	L	O	30 e 60 mg/kg	35 dias	PH: ↓ VHS** e não houve diferença significativa nos níveis de Hb. PB: ↓ TGO**, TGP** e ALP**.	NI	(Wei; Liu; Li, 2021)
“Nitidine chloride” (<i>Zanthoxylum nitidum</i>)	L	IIP	10 mg/kg	14 dias	PB: Não houveram diferenças significativas - TGO, TGP, creatinina e glicose séricas.	H: ↓ hiperplasia sinovial*, infiltração de células inflamatórias* e destruição da cartilagem* e do osso da articulação** (Pu e T).	(Shen <i>et al.</i> , 2021)
"Xylopic acid" (<i>Xylopi aethiopica</i>)	NP	NI	100 e 200 µg/mL	NI	NI	H: ↓ infiltração de células inflamatórias* (NI).	(Alolga <i>et al.</i> , 2021)
“Paeoniflorin” (<i>Paeonia lactiflora</i> Pall)	LP	IV	100 mg/kg	25 dias	NI	H: ↓ pontuação histopatológica*, hiperplasia e inflamação sinovial (T).	(Wang, D. <i>et al.</i> , 2021)
“Clematichinenoside de AR” (<i>Clematis mandshurica</i> Rupr.) e “Triptolide” (<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.)	L	O	<i>Triptolide</i> : 45 µg/kg; <i>Triptolide</i> + <i>Clematichinenoside AR</i> : 45 µg/kg + 8 mg/kg e 45 µg/kg + 32 mg.	25 dias	PB: “Triptolide”: ↑ TGO*, TGP* e ALP*. “Clematichinenoside AR”: Não houveram diferenças significativas - TGO, TGP e ALP.	H: ↓ inflamação e inchaço dos tecidos moles no tecido sinovial (NI).	(Wang, X. N. <i>et al.</i> , 2021)
"Wilforlide A"	L	IIP	30 e 60 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ estreitamento do espaço articular e infiltração inflamatória (T).	(Cao <i>et al.</i> , 2021)

Flavonoides totais de <i>Bidens pilosa</i>	L	IG	40, 80 e 160 mg/kg	28 dias	NI	H: ↓ hiperplasia sinovial e infiltração de células inflamatórias. R: ↓ pontuação radiológica **, inflamação e destruição óssea.	(Hong <i>et al.</i> , 2021)
<p>Legenda: Todos os resultados se referem a “grupo artrítico modelo” vs. “grupo de tratamento”. *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001 (quando é representado após a sentença, são englobados todos os parâmetros). ↓: diminuiu; ↑: aumentou; AIA: artrite induzida por adjuvante; Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; ALP: fosfatase alcalina; BT: bilirrubina total; CIA: artrite experimental induzida por colágeno tipo II; CK-BB: creatinofosfoquinase BB; CP: cápsulas; CTP: contagem total de plaquetas; E: eritrócitos; FR: fator reumatoide; G: gavagem; Gb: globulina; GO: gavagem oral; GR: grânulos; Gr: granulócitos; H: histologia; Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; IG: intragástrica; IIA: injeção intra-articular; IIP: injeção intraperitoneal; IV: intravenosa; J: joelho; L: forma livre; LP: lipossoma; Le: leucócitos; MIC: micela; MCT: microtomografia computadorizada; NI: não informado; NP: nanopartícula; O: oral; P: pata; PA: pontuação artrítica; PCR: proteína C reativa; PB: parâmetros bioquímicos; PH: parâmetros hematológicos; PIP: piperina; PT: proteína total; Pu: punhos; R: radiografia; T: tornozelo; TG: triglicerídeos; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; VHS: velocidade de hemossedimentação; VPM: volume plaquetário médio.</p>							

Fonte: autoral (2023).

APÊNDICES

Diretrizes para Autores

Sugere-se que, antes da submissão, os autores leiam e avaliem seu artigo por meio de algumas perguntas, cujas respostas afirmativas em questão elevem a chance de o artigo obter avaliação positiva.

1. Qual é a contribuição que seu artigo traz ao conhecimento na área?
2. Você tem referências bibliográficas e citações oriundas de artigos publicados em periódicos científicos de qualidade?
3. Você tem referências bibliográficas e citações oriundas de artigos publicados em periódicos científicos internacionais?
4. Você tem referências bibliográficas e citações oriundas de artigos publicados em periódicos científicos nos últimos cinco anos?
5. Você tem referências e citações de autores clássicos na área?
6. Você seguiu as normas de editoração da Revista?
7. Você descreveu adequadamente a metodologia seguida na pesquisa, os métodos qualitativos e quantitativos utilizados?
8. Seus objetivos e suas conclusões estão claramente descritos?
9. Você verificou detalhadamente a qualidade de sua redação?
10. O artigo possui no máximo 5 (cinco) autores?

O artigo deve ser formatado em papel A4; margens superior (3 cm), inferior (2 cm), esquerda (3 cm), direita (2 cm); espaçamento de 1,5 linha e alinhamento justificado, empregando editor de texto MS Word, versão 6 ou superior, fonte *Times New Roman* tamanho 12 e limite mínimo de 12

páginas e máximo de 25 páginas, incluindo quadros, tabelas, notas, gráficos, ilustrações e referências bibliográficas.

A estrutura do artigo deverá ser a seguinte:

- título em português no início do trabalho, omitindo a identificação do(s) autor(es) e com no máximo 80 caracteres;
- título em inglês com no máximo 80 caracteres;
- resumo em Português com cerca de 15 linhas ou até 250 palavras, sem parágrafos, contendo objetivo, método, resultados e conclusão do trabalho, assim como um mínimo de três e o máximo de cinco palavras-chave em letras minúsculas, separadas por ponto e vírgula e não por ponto final;
- todos os resumos deverão ter a versão em Inglês (*abstract* e as *key words*). Os artigos submetidos em Espanhol ou Francês deverão ter resumo e palavras-chave no idioma original, em Português e em Inglês; e
- o corpo do texto deve se constituir de introdução, referencial teórico, metodologia, resultados e discussão, considerações finais e referências, sendo elaborado em conformidade com normas da ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas) ou APA (American Association Psychology).

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Ter feito uma revisão de português, garantindo uma redação adequada.
2. O artigo deve ser original e inédito.
3. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB).
4. URLs para as referências foram informadas quando necessário.

5. Os autores declaram que se os trabalhos envolverem seres humanos, de forma direta ou indireta, obedecerão as Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/2012) e se com animais experimentais seguirão a Lei nº 11.794/2008, que estabelece procedimentos para o uso científico de animais, anexando comprovantes que as referidas pesquisas foram submetidas e aprovadas por um Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) ou por uma Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).
6. O texto está com espaçamento 1,5 entre linhas (antes e depois 0,0); emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento, como anexos; deve ser formatado em papel A4; margens superior (3 cm), inferior (2 cm), esquerda (3 cm), direita (2 cm); alinhamento justificado, empregando editor de texto MS Word, versão 6 ou superior, fonte *Times New Roman* tamanho 12 e limite mínimo de 12 páginas e máximo de 25 páginas, incluindo quadros, tabelas, notas, gráficos, ilustrações e referências bibliográficas.
7. A identificação de autoria do trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em [Assegurando a Avaliação Cega por Pares](#).
8. Estar de acordo com a Declaração de Direito Autoral da Revista Saúde em Foco.
9. O artigo não se encontra em processo de submissão e/ou avaliação em nenhuma outra revista.
10. Nenhum dos autores possui artigo publicado na Revista Saúde em Foco no ano corrente, já que é permitido somente um artigo por ano publicado na mesma.
11. Declaro que o presente manuscrito é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro, ainda, que uma vez publicado na Revista Saúde em Foco, editada pelo Centro Universitário Santo Agostinho, o mesmo jamais será submetido por mim ou por qualquer um dos demais co-autores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu

nome e em nome dos demais co-autores, porventura existentes, cedo os direitos autorais do referido artigo ao Centro Universitário Santo Agostinho e declaro estar ciente de que a não observância deste compromisso submeterá o infrator a sanções e penas previstas na Lei de Proteção de Direitos Autorais (Nº 9610, de 19/02/98).

12. A estrutura do artigo deverá ser a seguinte:

- título em português no início do trabalho, omitindo a identificação do(s) autor(es) e com no máximo 80 caracteres;
- título em inglês com no máximo 80 caracteres;
- resumo em Português com cerca de 15 linhas ou até 250 palavras, sem parágrafos, contendo objetivo, método, resultados e conclusão do trabalho, assim como um mínimo de três e o máximo de cinco palavras-chave em letras minúsculas, separadas por ponto e vírgula e não por ponto final;
- todos os resumos deverão ter a versão em Inglês (*abstract* e as *key words*). Os artigos submetidos em Espanhol ou Francês deverão ter resumo e palavras-chave no idioma original, em Português e em Inglês; e
- o corpo do texto deve se constituir de introdução, referencial teórico (optativo), método, resultados e discussão e considerações finais, sendo elaborado em conformidade com normas da ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas).

13. No passo 4 da submissão (Incluir documento suplementar), enviar um arquivo em word com as informações dos autores, conforme exemplo abaixo.

Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Doutor em Administração/Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professor do Centro Universitário Santo Agostinho

E-mail: lrakt@ig.com.br

Endereço: Centro Universitário Santo Agostinho – Av. Valter Alencar, 666, São Pedro, CEP: 64.019-625, Teresina/PI, Brasil.

14. Ainda no passo 4 da submissão (Incluir documento suplementar), enviar um arquivo em word com as informações de autoria. O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica. A contribuição de cada um dos autores deve ser explicitada. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima.

Assim, indicar se cada autor contribuiu com:

- 1) concepção e planejamento;
- 2) análise e interpretação dos dados;
- 3) ter contribuído significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo; e
- 4) ter participado da aprovação da versão final do manuscrito.