



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

LUDMILA EMILLY DA SILVA GOMES

**PRODUTOS NATURAIS COM POTENCIAL AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E
ANTIOXIDANTE NO TRATAMENTO DA ASMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**João Pessoa - PB
Novembro - 2024**

LUDMILA EMILLY DA SILVA GOMES

**PRODUTOS NATURAIS COM POTENCIAL AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E
ANTIOXIDANTE NO TRATAMENTO DA ASMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira

Coorientadora: Me. Indyra Alencar Duarte Figueiredo

João Pessoa - PB

Novembro - 2024

LUDMILA EMILLY DA SILVA GOMES

**PRODUTOS NATURAIS COM POTENCIAL AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIO E
ANTIOXIDANTE NO TRATAMENTO DA ASMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 08 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente

 FABIANA DE ANDRADE CAVALCANTE OLIVEIRA
Data: 14/11/2024 21:52:02-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira

Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB
Orientadora

Documento assinado digitalmente

 NAIARA NAIANA DEJANI
Data: 14/11/2024 13:31:25-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Profa. Dra. Naiara Naiana Dejani

Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB
Examinadora

Documento assinado digitalmente

 VINICIUS JOSE BACCIN MARTINS
Data: 17/11/2024 10:02:45-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins

Departamento de Ciências Biomédicas/CCS/UFPB
Examinador

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

G633p Gomes, Ludmila Emilly da Silva.

Produtos naturais com potencial ação
anti-inflamatória e antioxidante no tratamento da asma:
uma revisão integrativa / Ludmila Emilly da Silva
Gomes. - João Pessoa, 2024.

98 f. : il.

Orientação: Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira.
Coorientação: Indyra Alencar Duarte Figueiredo.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Asma. 2. Tratamento. 3. Produtos naturais. 4.
Anti-inflamatório. 5. Antioxidante. I. Oliveira,
Fabiana de Andrade Cavalcante. II. Figueiredo, Indyra
Alencar Duarte. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.248:633.88(043.2)

Dedicatória

A minha mãe, Lucélia Araújo, que me deu suas próprias asas para que eu pudesse voar mais alto!

Obrigada por sempre acreditar em mim e, com isso, fazer com que eu também acreditasse.

A você, eu dedico.

Agradecimentos

A Deus, pois sem Ele não haveria eu. Obrigada, Pai, por me capacitar até quando duvidei que conseguiria. A Ti devo tudo que sou.

A minha orientadora, Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante, que me deu a oportunidade de viver o que tanto sonhei durante a graduação e me apresentou ao Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas. Este ano, como sua aluna, me deu a oportunidade de crescer intelectual e pessoalmente. Ensinar é um dom, e a senhora o possui. Obrigada por ser inspiração.

A minha coorientadora, Me. Indyra Alencar Duarte Figueiredo, uma pessoa doce, dedicada e inteligente. Sou grata por toda ajuda até aqui e por todo conhecimento compartilhado.

A Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa e ao Prof. Dr. Luiz Henrique César Vasconcelos, por suas contribuições durante minha graduação, seja em sala ou na pesquisa.

Aos membros da banca, Profa. Dra. Naiara Naiana Dejani e Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins, por aceitarem ao convite de participar desse momento, e pelas contribuições que serão de grande valia.

Aos “Alunos Fabi”, meus colegas de orientação: Alexya Cavalcanti, Alissa Maria, Bruno Fernandes, Indyra Figueiredo, Isabela Motta, Jayne Muniz, Karen Cordeiro, Lucas Nóbrega, Maria Luísa Baracho e Samyra Oliveira. Agradeço por todo auxílio nessa caminhada, pela amizade, risadas e momentos compartilhados. Vocês tornaram o processo mais leve.

Aos demais integrantes do Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas, agradeço pelas contribuições na minha formação acadêmica, pelo companheirismo e bom convívio: Gabriel Oliveira, Mateus Vieira, Ray Ravilly, João Marcos Silva, Matheus Melchiades, José Edvaldo Sousa Filho, Thaís Sousa, Michel Melo e Maxsyara Soares.

A minha amiga de orientação e graduação, Jayne Muniz, a qual chamo de irmã. Sou grata pelo apoio imprescindível no meio acadêmico e fora dele, por dividir comigo essa longa jornada e pelas boas gargalhadas. Sou feliz pela sua vida.

Aos amigos e colegas que fiz durante a graduação, em especial, Ana Flávia Uchôa, com quem dividi tantas noites de estudo e tantos resumos conjuntos. Obrigada por tanto apoio e por tornar o caminho mais leve.

A minha avó materna, Ivonete Rocha, este sonho é tão meu quanto seu. Obrigada por não poupar esforços por mim e pelo seu apoio incondicional à minha formação acadêmica.

A minha avó paterna, Edite Gomes, por sempre incentivar meus estudos e sempre ser apoio.

Aos meus tios, Maria Salete Santos e Everaldo Ferraro, os quais me cuidaram durante toda infância até hoje. Sou grata por todo incentivo aos meus estudos e por sempre me protegerem. Amo vocês.

A Fernanda Araújo, pelos bons momentos e pelas palavras de conforto. Você é um exemplo de fidelidade a Deus.

A Flávia Santos, minha madrinha e segunda mãe. Serei sempre grata pelo seu cuidado e apoio incondicional.

A Universidade Federal da Paraíba, pelos recursos físicos e acadêmicos e, também, pelas oportunidades que me foram dadas desde o ingresso na graduação.

Aos docentes e técnicos administrativos do curso de Farmácia, por quem tenho grande admiração. Por todo conhecimento compartilhado e paciência ao longo da minha formação.

Ao Programa Institucional de Voluntários de Iniciação Científica (PIVIC/UFPB), ao qual me encontro vinculada pelos últimos 2 anos e onde aprendi lições valiosas que levarei para a vida.

Ao Programa de Bolsas de Extensão (PROBEX), ao qual fui vinculada durante parte da graduação e me permitiu aprender sobre a intersecção Universidade-Comunidade.

A Universidade Federal da Paraíba, por todo apoio institucional e oportunidade de realizar um curso superior com a mais alta qualidade.

A coordenação do Curso de Farmácia, representada pelo Prof. Ionaldo Basílio, servidores e aos professores Curso de Farmácia pelo apoio e esclarecimentos prestados durante os últimos 5 anos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente com a minha formação.

Ludmila Emilly da Silva Gomes

Resumo

A asma é uma doença inflamatória crônica que afeta as vias aéreas de pacientes de todas as idades, atingindo mais de 300 milhões de pessoas no mundo e causando em torno de 250 mortes anualmente. Caracterizada pela hiperprodução de muco, remodelamento das vias aéreas e hiper-responsividade brônquica, a asma alérgica é considerada um processo patológico de perfil inflamatório Th2, com síntese de imunoglobulina E (IgE) e de diferentes interleucinas, como IL-4, IL-5 e IL-13. Além disso, associado ao componente inflamatório, destaca-se o aumento do estresse oxidativo, determinado pelo desbalanço entre radicais livres e componentes antioxidantes, levando a exacerbação da inflamação das vias aéreas. Dessa forma, ambos os fatores contribuem para fisiopatologia da asma alérgica. Diante deste cenário, emerge a necessidade de busca por novas alternativas terapêuticas que reduzam a inflamação e/ou o estresse oxidativo para o tratamento da asma alérgica. Neste contexto, a utilização de plantas medicinais surge como abordagem terapêutica para esta desordem. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura, abrangendo os últimos 10 anos, de forma a elencar a relação de diferentes produtos naturais e suas ações anti-inflamatória e antioxidante como potencial alternativa terapêutica para o tratamento da asma. Para isto foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Web of science* e *Embase*, utilizando como descritores: “produtos naturais”, “asma”, “anti-inflamatório” e “antioxidante”, em inglês. Assim, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 32 artigos foram selecionados para a presente revisão, e como resultado foi possível observar que os produtos naturais avaliados, como flavonoides, alcaloides e saponinas, além de vários extratos obtidos de plantas medicinais, obtiveram em sua maioria efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes significantes no tratamento da asma utilizando modelos animais. Logo, esta revisão contribui no direcionamento para o desenvolvimento de novos tratamentos ou terapias complementares para asma, atuando como material de consulta e guia para profissionais de saúde e pesquisadores da área.

Palavras-chave: asma; tratamento; produtos naturais; anti-inflamatório; antioxidante.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease that affects the airways of patients of all ages, affecting more than 300 million people worldwide and causing around 250 deaths annually. Characterized by hyperproduction of mucus, airway remodeling and bronchial hyperresponsiveness, allergic asthma is considered a pathological process with a Th2 inflammatory profile, with synthesis of immunoglobulin E (IgE) and different interleukins, such as IL-4, IL-5 and IL-13. In addition, associated with the inflammatory component, there is an increase in oxidative stress, determined by the imbalance between free radicals and antioxidant components, leading to exacerbation of airway inflammation. Thus, both factors contribute to the pathophysiology of allergic asthma. Given this scenario, there is a need to search for new therapeutic alternatives that reduce inflammation and/or oxidative stress for the treatment of allergic asthma. In this context, the use of medicinal plants emerges as a therapeutic approach for this disorder. Therefore, the aim of this study was to conduct an integrative review of the literature covering the last 10 years, in order to list the relationship between different natural products and their anti-inflammatory and antioxidant actions as potential therapeutic alternatives for the treatment of asthma. For this purpose, the PubMed, Web of Science and Embase databases were used, using the following descriptors: "natural products", "asthma", "anti-inflammatory" and "antioxidant", in English. Thus, according to the inclusion and exclusion criteria, 32 articles were selected for this review, and as a result, it was possible to observe that the natural products evaluated, such as flavonoids, alkaloids and saponins, in addition to several extracts obtained from medicinal plants, mostly obtained significant anti-inflammatory and antioxidant effects in the treatment of asthma using animal models. Therefore, this review contributes to the development of new treatments or complementary therapies for asthma, acting as reference material and guide for health professionals and researchers in the field.

Keywords: asthma; treatment; natural products; anti-inflammatory; antioxidant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo do acoplamento eletromecânico na contração do músculo liso das vias aéreas	30
Figura 2 - Mecanismo do acoplamento farmacomecânico na contração do músculo liso das vias aéreas através da ativação do sistema efetor G _{q/11} -PLC β1	31
Figura 3 - Mecanismo do acoplamento farmacomecânico no relaxamento do músculo liso das vias aéreas através das vias efetoras da ciclase de adenilil e ciclase de guanilil solúvel.....	34
Figura 4 - Mecanismo fisiopatológico imunológico da asma alérgica	38
Figura 5 - Reações de formação e conversão das principais EROS	43
Figura 6 - Ativação do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2).....	44
Figura 7 - Fluxo para escolha do tratamento inicial em pacientes com diagnóstico de asma	46
Figura 8 - Linhas de tratamento da asma de acordo com as características clínicas do paciente e a gravidade da doença. Primeira (A) e segunda abordagem (B)	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos contendo extratos alcoólicos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma	60
Quadro 2 - Estudos contendo extratos hidroalcoólicos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma	64
Quadro 3 - Estudos contendo extratos aquosos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma	67
Quadro 4 - Estudos contendo extratos não relatados que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma	70
Quadro 5 - Estudos contendo compostos isolados que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma	75
Quadro 6 - Estudos contendo outros produtos naturais que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.....	82

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas. 55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de artigos publicados nas bases Pubmed, Web of Science e Embase com os descritores no título, resumo ou palavras-chave no período de 2014 - 2024..... 56

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Ciclase de adenilil
ACh	Acetilcolina
APCs	Células apresentadoras de antígeno
ATP	Trifosfato de adenosina
CaM	Calmodulina
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
cGMP	Monofosfato cíclico de guanina
CAT	Catalase
Cav	Canais de cálcio dependentes de voltagem
CCh	Carbacol
CDs	Células dendríticas
CIs	Corticosteroides inalatórios
CO₃⁻	Carbonato
COX	Ciclo-oxigenase
CysLT	Cisteinil leucotrienos
CXCR1 e CXCR2	Receptores de quimiocinas ativados pelas interleucinas 6, 8 e 10
DAG	Diacilglicerol
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSD	Desidrodieugenol
DSK	<i>Divya-Swasari-Kwath</i>
DSR	<i>Divya-Swasari-Ras</i>
EAUD	Extrato aquoso de <i>Urtica dioica</i> L.
EECS	Extrato etanólico de <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze
EEPR	Extrato etanólico de <i>Platycodon radix</i>
EHEOB	Extrato hidroetanólico de <i>Ocimum basilicum</i>
EHEPO	Extrato hidroetanólico de <i>Portulaca oleracea</i>
EHEZM	Extrato hidroetanólico de <i>Zataria multiflora</i>
EHMIN	Extrato hidrometanólico de <i>Ipomoea nil</i>
EHMRS	Extrato hidrometanólico de <i>Raphanus sativus</i>
EMAP	Extrato metanólico de <i>Artemisia pallens</i>
EMBP	Extrato metanolico de <i>Boerhavia procumbens</i>
EMMS	Extrato metanólico de <i>Myxopyrum serratulum</i>
EMTRG	Extrato metanólico total de <i>Ruta graveolens</i>
EPO	Peroxidase eosinofílica
ERK	Cinase regulada por sinal extracelular
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROS	Espécies reativas de oxigênio
EsA	Esculentosídio A
EUG	Eugenol
FC	Fluticasona
FcϵRI	Receptor de IgE de alta afinidade
GDP	Difosfato de guanosina
GINA	<i>Global Iniciative for Asthma</i>
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
G_{q/11}	Proteína G _q ou G ₁₁
GR	Glutationa redutase
G_s	Proteína G _s

GSH	Glutationa reduzida
GSSH	Glutationa oxidada
GTP	Trifosfato de guanina
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
HO-1	Heme oxigenase-1
ILC2	Células linfoides inatas do tipo 2
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IFN-γ	Interferon-γ
IP₃	1,4,5-trisfosfato de inositol
IP₃R	Receptor de IP ₃
JAK2	Janus cinase 2
JNK	c-Jun NH2-terminal quinase
LBA	Lavado broncoalveolar
LABA	Agonista adrenérgico-β ₂ de longa duração
LAMA	Antagonista muscarínico de ação longa
LPO	Lipoperoxidase
LPS	Lipopolissacarídio
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MBP	Proteína básica principal
MDA	Malondialdeído
MLC	Cadeia leve da miosina
MLCK	Cinase da cadeia leve da miosina
MMP-9	Metaloproteinase-9
MPO	Mieloperoxidase
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato
NANC_s	Fibras neurais não colinérgicas-não adrenérgicas
NCX	Trocador 3Na ⁺ /2Ca ²⁺
NF-κB	Fator nuclear κB
NO	Óxido nítrico
NO₂	Dióxido de nitrogênio
NO₃⁻	Íon nitrato
NOS	Sintase do óxido nítrico
NOX4	NADPH oxidase-4
NQO-1	Quinona oxidorredutase-1
Nrf-2	Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide-2
O₂	Oxigênio molecular
O₂⁻	Ânion superóxido
OH•	Radical hidroxila
OCS	Corticosteroides orais
ONOO⁻	Peroxinitrito
OVA	Ovalbumina
PDE	Fosfodiesterase
PGAC	Extrato aquoso de <i>Platycodon grandifloras</i> enriquecido com o pó de <i>Asparagus cochinchinensis</i>
PGD₂	Prostaglandina D ₂
GPx	Glutationa peroxidase
PIP₂	4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol
PKA	Proteína cinase A
PKC	Proteína cinase C

PKG	Proteína cinase G
PLA₂	Fosfolipase A ₂
PLCβ_1	Fosfolipase C β_1
PMCA	Cálcio ATPase da membrana plasmática
PRX	Peroxiredoxina
RS	Retículo sarcoplasmático
RSH	Grupo tiol
RyR	Receptor de rianodina
SABA	Agonista adrenérgico- β_2 de curta duração
SERCA	Cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático
sGC	Ciclase de guanilil solúvel
SMART	Terapia de manutenção única e de alívio
SOCS3	Supressor da sinalização de citocina 3
SODs	Enzimas superóxido dismutase
STAT3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
SUS	Sistema Único de Saúde
TDI	Diisocianato de tolueno
TGF-β	Fator de crescimento transformador β
Th	Linfócitos T auxiliares
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
TSLP	Linfopoetina estromal tímica
VAChT	Transportador vesicular de acetilcolina

OBS: as abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

Sumário

1 Introdução	22
2 Fundamentação teórica.....	25
2.1 Conceitos gerais e epidemiologia da asma	26
2.2 Classificação da asma em fenótipos	27
2.3 Vias aéreas e bioquímica da contração e relaxamento	27
2.4 Fisiopatologia da asma	35
2.4.1 Inflamação.....	35
2.4.2 Estresse oxidativo.....	40
2.5 Tratamentos da asma.....	45
2.6 Produtos naturais	48
3 Objetivos	49
4 Metodologia	51
4.1 Delineamento do estudo	52
4.2 Critérios de amostragem	52
5 Resultados e discussão	53
5.1 Determinação dos artigos avaliados que relataram produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante no tratamento da asma	54
5.2 Estudos de produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante no tratamento da asma.....	56
5.2.1 Extratos alcoólicos	56
5.2.2 Extratos hidroalcoólicos.....	62
5.2.3 Extratos aquosos	65
5.2.4 Extratos não relatados.....	69
5.2.5 Compostos isolados	71
5.2.6 Outros produtos naturais	77
6 Conclusões	85
Referências	87

1 Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica e heterogênea, com alta prevalência mundial, que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, causando 250 mil mortes anualmente (Mfengu *et al.*, 2021; GINA, 2024; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2024; Luis; Almeida; Yanes, 2024). As exacerbações da asma causam prejuízos na vida diária do paciente, além de acarretar um grande encargo financeiro, especialmente naqueles indivíduos com asma não controlada e em países subdesenvolvidos (Jones; Neville; Chauhan, 2018; Gans; Gavrilova, 2020).

Esta desordem respiratória se define pela presença de sintomas respiratórios, como sibilos, aperto no peito, tosse e limitação do fluxo de ar, que podem variar ao longo do tempo (Mims, 2015; Wu; Brigham; McCormack, 2019; Nguyen; Nasir, 2024). A asma possui diversos fenótipos, e a “Global Initiative for Asthma” (GINA) os elencou como: alérgica, não alérgica, com tosse variante e predominante, tardia, persistente com limitação do fluxo aéreo e exacerbada pela obesidade (Mims, 2015; GINA, 2024).

Dentre esses fenótipos, a asma alérgica é um processo patológico de perfil inflamatório mediado por linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), com o recrutamento de eosinófilos e mastócitos, e síntese de imunoglobulina E (IgE). Ocorre também a presença de diferentes quimiocinas e interleucinas, como a linfopoetina estromal tímica, IL-25, IL-33, IL-9, IL-4, IL-5 e IL-13 (Mims, 2015; Lambrecht; Hammad; Fahy, 2019; Hammad; Lambrecht, 2021; Rupani *et al.*, 2021). Somado ao componente inflamatório, observa-se o aumento do estresse oxidativo, determinado pelo desbalanço entre os radicais livres e as defesas antioxidantes, levando à exacerbão da inflamação das vias aéreas (Sahiner *et al.*, 2011; Sahiner *et al.*, 2018; Vincenzo *et al.*, 2023).

A terapia farmacológica para a asma se divide em medicamentos de controle e de alívio de maneira que as diretrizes de tratamento o organizam em etapas terapêuticas, refletindo o estado do paciente (Wu; Brigham; McCormack, 2019; GINA, 2024). Entretanto, estima-se que cerca de 5 a 10% das pessoas com asma apresente a forma grave da doença que, em alguns casos, se mostra descontrolada, apesar do uso de corticosteroides inalatórios e outros medicamentos de controle adicionais (Bourdin *et al.*, 2024).

Deste cenário, emerge a necessidade de um tratamento mais eficaz e a busca por novas alternativas terapêuticas (Gans; Gavrilova, 2020). Neste contexto, a utilização de plantas medicinais surge como possível abordagem para o tratamento da asma. Sendo assim, o presente trabalho objetiva descrever alternativas

terapêuticas a base de produtos naturais, através de uma revisão compreendendo os artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024, utilizando critérios de inclusão e exclusão relacionados ao tema. Essa revisão busca reunir, analisar e sintetizar as evidências disponíveis para informar a prática clínica, melhorar o atendimento ao paciente com asma e orientar pesquisas futuras nessa área específica.

2 Fundamentação teórica

2.1 Conceitos gerais e epidemiologia da asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, que pode afetar adultos e crianças, acometendo de forma predominante este último grupo populacional (Lee *et al.*, 2019; WHO, 2024; GINA, 2024). A inflamação é responsável por desencadear a produção de muco exacerbada, hiper-responsividade e remodelamento das vias aéreas, caracterizando a doença por sintomas respiratórios que incluem falta de ar, sibilos, tosse, aperto/dor no peito (aumento da pressão torácica) e limitação do fluxo aéreo expiratório, que podem variar ao longo do tempo e em intensidade (Hammad; Lambrecht, 2021; GINA, 2024).

Esta doença respiratória afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo mundo, podendo ser considerada uma doença respiratória crônica comum (Mfengu *et al.*, 2021; GINA, 2024; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2024). Sua prevalência continua a aumentar e pode chegar a 400 milhões de asmáticos no ano de 2025 (Mfengu *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2024).

Destaca-se ainda os custos elevados de saúde para consultas médicas, tratamento, internações, absenteísmo e mortalidade, o que elenca a asma como uma desordem capaz de afetar os sistemas de saúde devido ao impacto econômico substancial gerado, calculado em 82 bilhões de dólares anualmente nos Estados Unidos (Nurmagambetov; Kuwahara; Garbe, 2018; Sharma *et al.*, 2022). Estima-se ainda que apenas no ano de 2019 a asma tenha causado 455 mil mortes no mundo, ocorridas majoritariamente em países de baixa renda, onde os pacientes são comumente subdiagnosticados e subtratados (Lee *et al.*, 2019; WHO, 2024).

No Brasil, um dos países com a prevalência mais alta no contexto mundial, estima-se que cerca de 20 milhões de indivíduos convivam com essa doença (Brasil, 2021; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2024). De acordo com o banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS), o DATASUS, ocorrem cerca de 350.000 internações relacionadas a asma anualmente (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2024), a qual pode ser considerada a terceira causa mais comum de hospitalizações pelo SUS, chegando a 2,3% do total de internações. Além disso, no mesmo ano, foram registrados 524 óbitos relacionadas a esta desordem contabilizando mais de um óbito por dia (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2024).

2.2 Classificação da asma em fenótipos

A asma é considerada uma doença heterogênea, a qual apresenta diversos atributos fisiopatológicos, respostas aos tratamentos, achados e apresentações clínicas envolvidas. Dessa forma, são propostos diferentes fenótipos para distinção dos pacientes asmáticos (Schoettler; Strek, 2019; Popović-Grle *et al.*, 2021; GINA, 2024).

Os fenótipos são as características observáveis e compartilhadas entre alguns dos pacientes com asma, de forma que os dados clínicos, laboratoriais, moleculares e fisiológicos são avaliados visando a formação de grupos para classificação do paciente, permitindo assim um atendimento personalizado (Schoettler; Strek, 2019; Popović-Grle *et al.*, 2021).

Sabendo disto, a GINA (2024) classifica a asma em 6 fenótipos:

- Alérgica: de fácil identificação e geralmente se manifesta na infância, sendo reconhecida pela inflamação eosinofílica presente nas vias aéreas;
- Não alérgica: não está associada a processos alérgicos e apresenta inflamação das vias aéreas com presença de neutrófilos e eosinófilos;
- Com tosse variante e predominante: o paciente apresenta tosse e posteriormente pode desenvolver sibilância, podendo haver ou não redução do fluxo aéreo;
- Tardia: as primeiras manifestações da doença ocorrem na vida adulta, de forma predominante em mulheres, além disso, esses pacientes dificilmente são alérgicos;
- Persistente e com limitação do fluxo aéreo: há manifestação da limitação do fluxo aéreo de forma persistente ou semi-reversível em pacientes anteriormente diagnosticados com asma (considerada de longa duração);
- Com obesidade: pacientes obesos e asmáticos com sintomas respiratórios evidentes, com inflamação de perfil neutrofílico.

2.3 Vias aéreas e bioquímica da contração e relaxamento

O músculo liso das vias aéreas pode ser encontrado em toda árvore brônquica e na parte posterior da traqueia em forma de espirais opostos, além disso, ele é responsável pela geração do tônus e contração das vias aéreas. Sendo assim, sua disfunção está envolvida na fisiopatologia da asma, por conseguinte, para melhor

compreensão da mecânica respiratória da doença, faz-se necessário o conhecimento dos mecanismos fisiológicos da contração e relaxamento das vias aéreas (Saunders *et al.*, 2022; Latifa; Pabelick, 2023; An; Tang, 2023).

A homeostase das vias respiratórias se dá por uma regulação neuro-hormonal, onde a regulação neural é feita por uma rede nervosa aferente e eferente, sendo esta regulação importante no controle do padrão respiratório, do tônus da musculatura lisa das vias aéreas, da secreção de muco e da tosse (Colebatch; Halmagyi, 1963; Undem; Myers, 2001).

A inervação aferente derivada dos gânglios vagais nodosos (inferiores) ou jugulares (superiores) com uma pequena proporção proveniente dos gânglios da raiz dorsal torácica, medeiam os reflexos locais das vias aéreas que podem induzir contração, envolvendo a liberação de neurotransmissores peptídicos, como, a substância P (SP), neuropeptídeo Y (NKA), e o peptídio relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (Undem; Carr, 2002; Verhein; Fryer; Jacoby, 2009).

A inervação eferente, inclui nervos parassimpático, simpático e não adrenérgico - não colinérgico (NANCs). Os neurônios motores (parassimpáticos) pós-ganglionares apresentam como principal neurotransmissor liberado a acetilcolina (ACh), a qual regula o tônus muscular das vias aéreas (Canning; Fischer, 2001; Lutz; Sulkowski, 2004; Canning, 2006).

Os neurônios pós-ganglionares simpáticos, liberam norepinefrina e epinefrina, entretanto, não inervam diretamente a musculatura lisa das vias aéreas, regulando de forma limitada calibre das vias aéreas (Undem; Taylor-Clark, 2014; Kistemaker; Prakash, 2019).

Já a inervação NANC envolve vias excitatórias (eNANC) e inibitórias (iNANC). As quais liberam uma variedade de mediadores, dentre os excitatórios está a substância P, o trifosfato de adenosina (ATP) e a NKA, que levam a broncoconstricção e como inibitórios estão o óxido nítrico (NO) e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) que induzem broncodilatação (Belvisi; Stretton; Barnes, 1991; Pavón-Romero *et al.*, 2021).

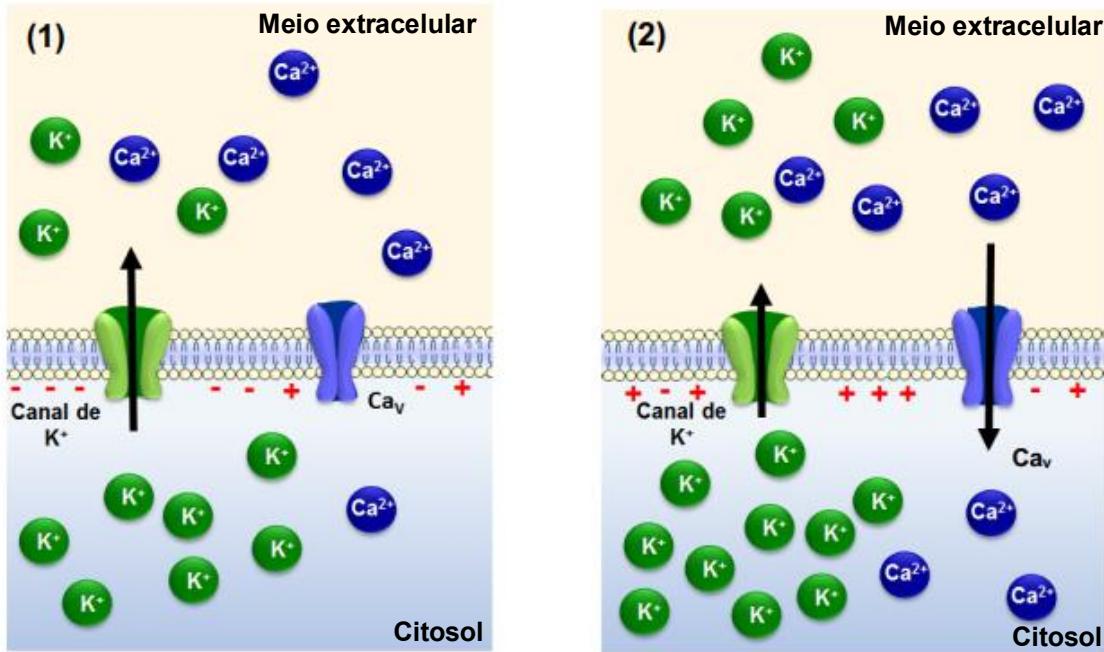
A condição essencial para que ocorra contração do músculo liso é o aumento da concentração de cálcio citosólico ($[Ca^{2+}]_c$) que pode ocorrer por meio do influxo desse íon através dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Cav) e/ou mediante liberação dos estoques intracelulares de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS). Independente da forma de liberação de Ca^{2+} , haverá formação de pontes cruzadas e,

por fim, a contração do músculo liso das vias aéreas, determinando o acoplamento excitação-contração. As células musculares lisas das vias aéreas realizam os processos de contração e relaxamento a partir de mecanismos eletro e farmacomecânicos (Somlyo; Somlyo, 2003; Pelaia *et al.*, 2008).

O acoplamento eletromecânico da contração do músculo liso é o processo pelo qual uma alteração na voltagem da membrana abre Cav. Para tal, é descrito que fisiologicamente o íon K⁺ é encontrado em maior concentração no meio citosólico ([K⁺]_c), sendo assim, o mecanismo eletromecânico de contração pode ocorrer através do bloqueio dos canais de K⁺ ou pelo aumento da concentração desse íon no meio extracelular ([K⁺]_e), de forma a atingir o limiar de excitação das células musculares lisas das vias aéreas, que irá causar uma despolarização pelo acúmulo de cargas positivas no interior celular (Somlyo; Somlyo, 2003; Camoretti-Mercado; Lockey, 2021).

Por conseguinte, ocorrerá a ativação dos Cav, que culmina no influxo de Ca²⁺ e aumento da [Ca²⁺]_c. Isto favorecerá a ligação do Ca²⁺ à proteína citoplasmática calmodulina (CaM), levando a formação do complexo 4Ca²⁺-CaM, responsável pela ativação da cinase da cadeia leve da miosina (MLCK) que, por sua vez, fosforila a cadeia leve da miosina (MLC), possibilitando a interação dos filamentos de miosina e actina, resultando na contração da musculatura das vias aéreas (Bolton, 1979; Rembold, 1996; Somlyo; Somlyo, 2003) (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismo do acoplamento eletromecânico na contração do músculo liso das vias aéreas.

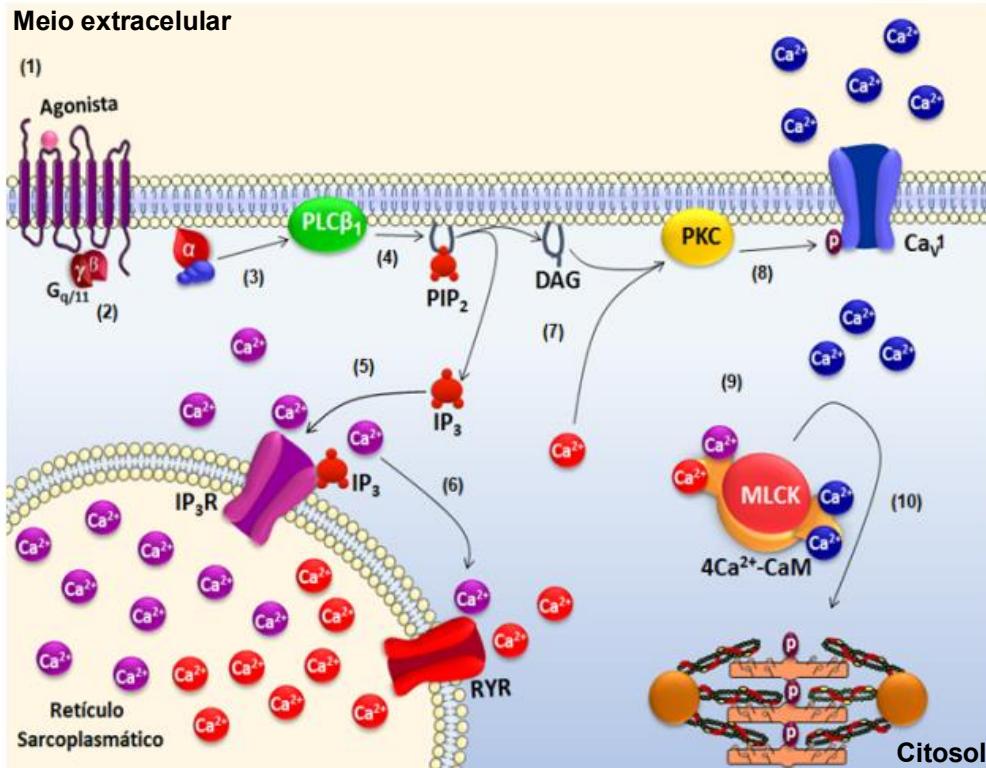


(1) No decurso do período de repouso, o gradiente eletroquímico propicia o efluxo dos íons K^+ através de canais de vazamento, o que torna a região perimembranar interna das células musculares lisas das vias aéreas polarizadas negativamente; (2) o aumento da $[K^+]_e$ leva a diminuição do efluxo do íon, culminando no acúmulo de cargas positivas na região perimembranar interna; por conseguinte, a célula sofre despolarização, o que leva a ativação dos Ca_V e consequente influxo de Ca^{2+} , por fim, ocasionado a contração da musculatura.

Fonte: Ferreira, 2022.

O aumento da $[Ca^{2+}]_c$ necessária para que haja contração pode ocorrer também através do mecanismo farmacomecânico (Figura 2), onde um agonista se liga ao seu receptor acoplado à proteína G (GPCR) (Ouedraogo; Roux, 2014; Latifa; Pabelick, 2023). Neste caso, agonistas como a acetilcolina (ACh) se ligam ao seu receptor muscarínico M_3 , que se acopla às proteínas $G_{q/11}$. A ativação dessa proteína ocorre através da troca de GDP (difosfato de guanosina) pelo GTP (trifosfato de guanosina) na subunidade α que, então, irá se dissociar do dímero $\beta\gamma$. A subunidade α -GTP ligada irá ativar a fosfolipase C β_1 (PLC β_1), que hidrolisa o fosfolipídio de membrana 4,5-bisfosfato de fositidilinositol (PIP_2) em diaciglicerol (DAG) e 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) (Bai; Edelmann; Sanderson, 2009; Du *et al.*, 2021).

Figura 2 - Mecanismo do acoplamento farmacocêmico na contração do músculo liso das vias aéreas através da ativação do sistema efetor G_{q/11}-PLC β1.



(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) As proteínas G_{q/11} trocam GDP por GTP na sua subunidade α (não mostrado na Figura), tornando-se ativa; (3) A subunidade G_{q/11}-GTP ativa a enzima PLCβ1; (4) A PLCβ1 cliva o fosfolipídio de membrana PIP₂ em IP₃ e DAG; (5) O IP₃ migra pelo citoplasma e ativa o IP₃R presente na membrana do RS, liberando o Ca²⁺ dos estoques; (6) O Ca²⁺ liberado ativa o RyR, fazendo com que mais Ca²⁺ seja liberado para o citoplasma; (7) O Ca²⁺ que foi liberado, juntamente com o DAG ativam a PKC; (8) A PKC ativada fosforila os Cav¹ promovendo o influxo de Ca²⁺ através dos mesmos; (9) O aumento da [Ca²⁺]_c aumenta a afinidade pela CaM formando o complexo 4Ca²⁺ -CaM e ativando a MLCK; (10) A MLCK ativada fosforila a MLC e esta se torna ativa e interage com os filamentos de actina, desencadeando a contração do músculo liso.

Fonte: Ferreira, 2022.

O IP₃ liberado ativa o receptor de IP₃ (IP₃R) presente no RS, levando a liberação de Ca²⁺ no citosol que, por sua vez, ativa os receptores de rianodina (RyR), também presentes na membrana do RS, liberando mais Ca²⁺ (Sanders, 2001; Huguette et al., 2015; Bai; Edelmann; Sanderson, 2009). O Ca²⁺ se liga à proteína cinase C (PKC) e a transloca para a membrana celular, onde será ativada pelo DAG, e irá fosforilar proteínas-alvo, como os Cav, levando ao influxo de cálcio e, permitindo assim, a contração da musculatura lisa das vias aéreas (Berridge, 2014; Brozovich et al., 2016) (Figura 2).

Assim como o aumento da $[Ca^{2+}]_c$ está como condição essencial para que ocorra a contração, a redução dessa concentração citoplasmática se faz necessária para que o relaxamento ocorra. O acoplamento eletromecânico de relaxamento do músculo liso das vias aéreas é determinado pelo aumento da condutância da membrana plasmática ao K^+ , e isto se dá pela ativação e abertura dos canais de K^+ , levando a hiperpolarização da célula e, consequente, bloqueio dos Cav, diminuindo a $[Ca^{2+}]_c$ (Knot; Brayden; Nelson, 1996; Rembold, 1996).

Já o acoplamento farmacomecânico de relaxamento ocorre pela ativação de receptores acoplados à proteína G_s, como o receptor adrenérgico-β₂, que possui como ligante endógeno a adrenalina (Lam; Lamanna; Bourke, 2019). Neste caso, a ativação deste receptor nas células musculares lisas das vias aéreas levará à ativação da ciclase de adenilil (AC), a qual converte ATP em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que ativa a proteína cinase A (PKA) (Murthy, 2006; Wooldridge *et al.*, 2004; Billington *et al.*, 2013).

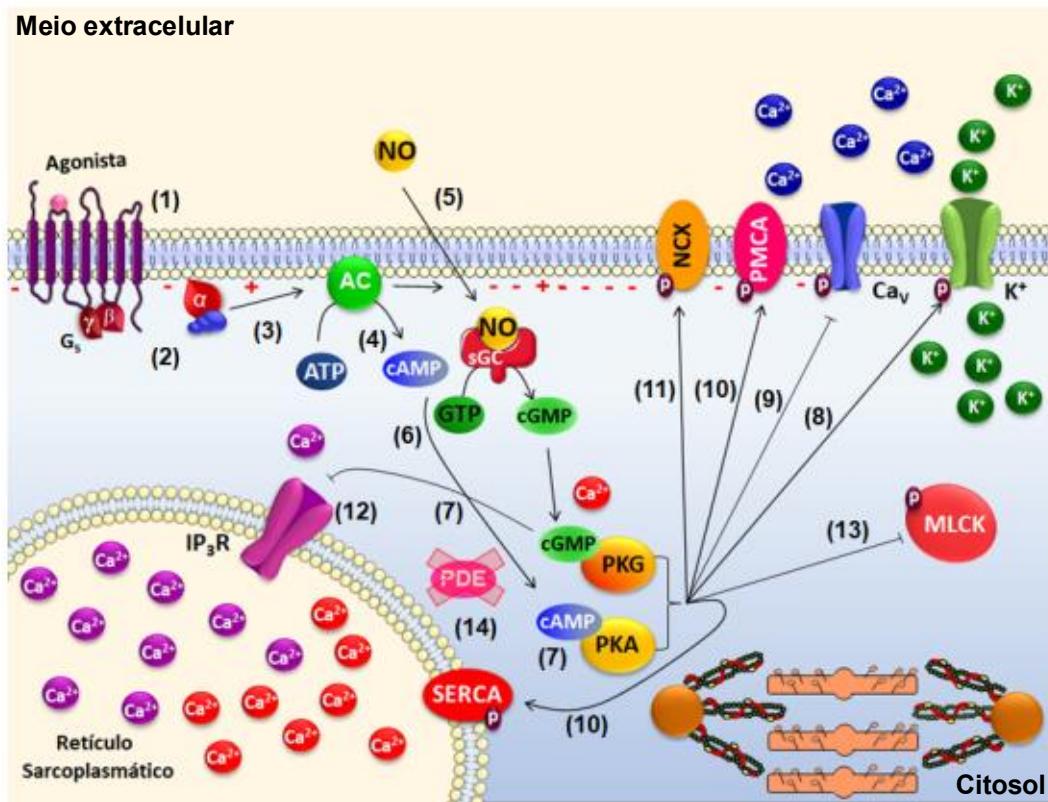
Dentre os principais alvos da PKA, pode-se citar a ativação dos canais de K^+ , gerando efluxo do íon, culminando na hiperpolarização da membrana celular e, consequente bloqueio indireto dos Cav, além da inibição direta desses canais; aumento da cinética de ativação das bombas de Ca^{2+} da membrana plasmática (PMCA) e do reticulo sarcoplasmático (SERCA), levando a extrusão e estoque de Ca^{2+} , respectivamente; ativação do trocador Na^+-Ca^{2+} (NCX), permitindo a extrusão de Ca^{2+} ; e inibição da MLCK, impedindo sua ligação ao complexo Ca^{2+} -CaM, diminuindo, consequentemente, a fosforilação da MLC e a interação entre os filamentos de actina e miosina. Dessa forma, todas essas vias levam ao relaxamento das vias aéreas (Murthy, 2006; Wooldridge *et al.*, 2004; Billington *et al.*, 2013) (Figura 3).

Além disso, o relaxamento das vias aéreas através do acoplamento farmacomecânico também pode ocorrer pela ação do óxido nítrico (NO), um gás lipossolúvel formado pelas células ciliadas epiteliais, fibras neurais NANC_s que realizam a inervação das células lisas musculares das vias aéreas e células alveolares do tipo II (Ricciardolo *et al.*, 2004). Para que ocorra a síntese do NO se faz necessária a ação da enzima sintase do NO (NOS), que apresenta 3 isoformas diferentes em mamíferos: a neuronal (nNOS), a induzível (iNOS) e a endotelial (eNOS) (Berg; Meurs; Gosens, 2018).

Destas, a nNOS e eNOS são expressas de forma constitutiva (cNOS), liberando quantidades relativamente baixas de NO, enquanto a iNOS apresenta sua liberação induzida em quadros inflamatórios, como na asma, levando a produção de uma grande quantidade de NO. Neste caso, os níveis elevados de NO colaboram com a hiper-responsividade brônquica e hipersecreção de muco, além de promover a produção de radicais livres e gerar inflamação das vias aéreas. Isto ocorre pois, quando há uma alta produção de NO pela iNOS, ele se associa ao ânion superóxido (O_2^-) gerando peroxinitrito ($ONOO^-$), um forte oxidante que reage com o ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídios e proteínas presentes na membrana celular, causando danos e morte celular (Paoliello-Paschoalat; Oliveira; Cunha, 2005; Berg; Meurs; Gosens, 2018; Escamilla-Gil; Fernandez-Nieto; Acevedo, 2022).

A NOS na presença de alguns cofatores, como oxigênio, tetrahidrobiopterina (BH4), dinucleotídio de flavina adenina (FAD) e nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADPH) converte, no epitélio das vias aéreas, L-arginina e oxigênio molecular em L-citrulina e NO. O NO difunde-se até a célula muscular lisa das vias aéreas, onde se liga ao grupo heme e estimula seu receptor intracelular ciclase de guanilil solúvel (sGC) que, ao ser ativado, converte GTP em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Os níveis aumentados de cGMP ativam a proteína cinase dependente de cGMP (PKG), que fosforila os mesmos alvos da PKA, com acréscimo do bloqueio do IP₃R, promovendo o relaxamento do músculo liso das vias aéreas (Narayanan; Adebiyi; Jaggar, 2012; Zhao; Vanhoutte; Leung, 2015) (Figura 3).

Figura 3 - Mecanismo do acoplamento farmacomecânico no relaxamento do músculo liso das vias aéreas através das vias efetoras da ciclase de adenilil e ciclase de guanilil solúvel.



(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) a proteína G_s troca GDP por GTP na sua subunidade α (processo não mostrado na Figura), tornando-se ativa; (3) a subunidade $G_{\alpha s}$ -GTP ativa a AC; (4) a AC converte o ATP em cAMP; (5) o NO gerado tanto dos nervos como das células epiteliais estimula a atividade da sGC; (6) a sGC converte o GTP em cGMP; (7) os nucleotídios cíclicos, cAMP e cGMP, ativam suas respectivas proteínas cinases, PKA e PKG, respectivamente. Ambas as proteínas cinases fosforilam vários substratos: (8) ativam os canais de K^+ ; (9) inibem os CaV ; (10) aumentam a atividade da SERCA e da PMCA; (11) ativam o NCX; (12) A PKG inibe os IP_3R . Todos esses mecanismos diminuem a $[Ca^{2+}]_c$; (13) inibem a MLCK, reduzindo sua afinidade pelo complexo $4Ca^{2+}$ -CaM. Todos esses mecanismos impedem a fosforilação da MLC e, consequentemente, a interação dos filamentos de miosina com os de actina, promovendo o relaxamento do músculo liso; (14) Uma inibição das PDEs leva ao aumento dos nucleotídios cíclicos, também ocasionando relaxamento.

Fonte: Ferreira, 2022.

Dessa forma, é possível compreender que substâncias que levam ao aumento da concentração dos nucleotídios cíclicos (cAMP e cGMP) são úteis no tratamento da asma, já que atuam na diminuição do broncoespasmo. Este é o caso dos inibidores de fosfodiesterases (PDEs), que são enzimas que catalisam o metabolismo dos nucleotídios cíclicos. Além disso, em indivíduos asmáticos, observa-se o aumento da expressão e modulação da isoforma 4 da fosfodiesterase, levando a degradação 2 vezes maior de cAMP no músculo liso (Trian et al., 2011)

Sendo assim, a desregulação das vias mencionadas que regulam a $[Ca^{2+}]_c$ contribuem para o aumento da contratilidade ou diminuição da efetividade das vias relaxantes das vias aéreas na asma (Latifa; Pabelick, 2023). Portanto, substâncias que possuem ação de inibição na via contrátil ou estimulação da via relaxante, levando à broncodilatação, são consideradas promissoras para o tratamento da asma. Isto não se dá apenas por substâncias que estimulam diretamente essas vias, mas também através de mediadores liberados em resposta a inflamação e estresse oxidativo causado na doença (Wood; Gibson; Garg, 2003; Albano *et al.*, 2022).

2.4 Fisiopatologia da asma

2.4.1 Inflamação

Dentre as características da fisiopatologia da asma estão a hiper-responsividade, o remodelamento e a obstrução das vias aéreas (Latifa; Pabelick, 2023). Destas, a mais marcante é a obstrução causada pela redução do lúmen das vias respiratórias, determinada pela inflamação crônica, onde é possível observar a presença de células imunes, como células dendríticas (CDs), eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e mastócitos (Kim *et al.*, 2014; Hammad; Lambrecht, 2021).

Em casos de asma grave, essa obstrução pode ser irreversível, mesmo com o uso da farmacoterapia adequada e isto ocorre como consequência ao desenvolvimento de um tampão mucoso que também realiza a obstrução das vias aéreas. No mais, outros fatores também levam à obstrução grave, como a hiperplasia e hipertrofia do músculo liso, metaplasia das células caliciformes e deposição de colágeno subepitelial, que culminam no remodelamento tecidual (Hammad; Lambrecht, 2021; Sharma *et al.*, 2022).

A classificação da asma vem evoluindo e ela pode ser dividida em endótipos de acordo com a presença ou não de resposta inflamatória de linfócitos T auxiliares tipo 2 (Th2). Essa divisão inclui o perfil “Th2-low” que engloba diversos mecanismos imunológicos diferentes e, o perfil “Th2-high” um endótipo já bem definido e explorado para a asma (Fahy, 2015; Peters *et al.*, 2019).

O endótipo “Th2-low” possui inflamação de perfil neutrofílico e apresenta a ativação de células T auxiliares do tipo 1 (Th1) e/ou do tipo 17 (Th17), caracterizada pela liberação de citocinas específicas, dentre as quais estão interferon- γ (IFN- γ), fator

de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17 (Li; Zhang, 2013; Huang; Pansare, 2021).

Já o endótipo “Th2-high” possui inflamação de perfil eosinofílico, com presença de citocinas específicas de perfil Th2, tais como IL-4, IL-5 e IL-13, refletindo uma forma mais grave da doença. É de importância ainda que as células específicas desse perfil estão presentes nos pulmões da maioria dos pacientes asmáticos, especialmente naqueles com asma alérgica (Robinson *et al.*, 1992; Dougherty *et al.*, 2010; Hammad; Lambrecht, 2021).

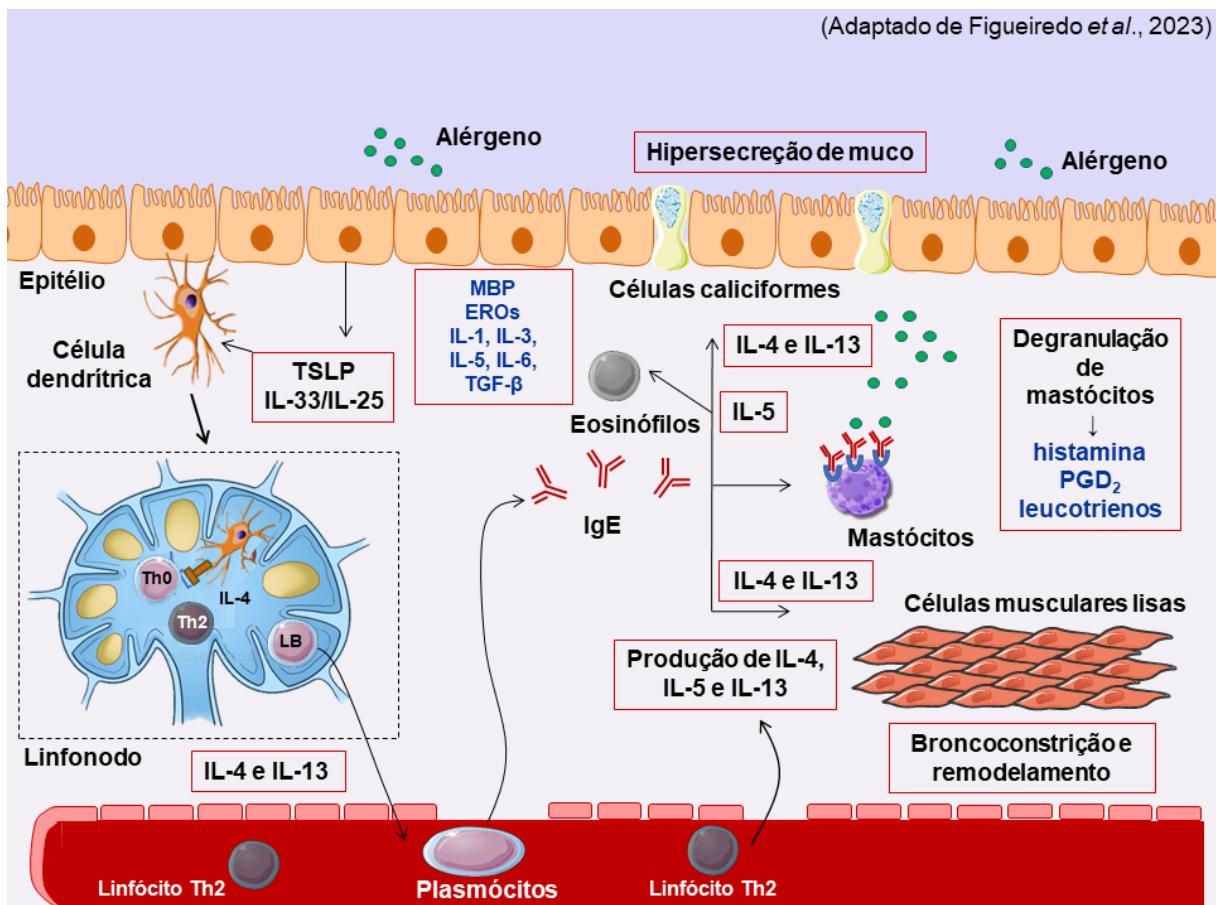
Geralmente desenvolvida na infância, a asma alérgica pode ser desencadeada pela exposição de indivíduos a alérgenos ambientais, como pólen, ácaros, baratas ou pelos de animais, levando a uma resposta inflamatória característica mediada por linfócitos Th2 (Hammad; Lambrecht, 2021). Neste tipo de asma, as células epiteliais podem responder aos alérgenos a partir da produção de citocinas e quimiocinas (Willart *et al.*, 2012). Essas células se apresentam não apenas como proteção física contra possíveis agentes etiológicos, mas também apresentam papel imunológico de defesa (Wan *et al.*, 1999). As células epiteliais liberam citocinas chamadas de alarminas, IL-33, IL-25 e linfopoetina estromal tímica (TSLP), que estimulam diretamente as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), levando a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 (Hammad; Lambrecht, 2021).

As alarminas também ativam as células dendríticas (CDs), as principais células apresentadoras de antígeno (APCs), que migram para os linfonodos onde estimulam a diferenciação de linfócitos T auxiliares virgens (Th0) em linfócitos T auxiliares 2 (Th2), via complexo de histocompatibilidade do tipo II (MHC II), polarizando para o perfil Th2, com liberação de IL-4 (Figura 4) (Lambrecht; Hammad; Fahy, 2019.; Hammad; Lambrecht, 2021; Rupani *et al.*, 2021; Figueiredo *et al.*, 2023).

As interleucinas clássicas do perfil Th2 desempenham diferentes funcionalidades. A IL-4 estimula a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, produtores de imunoglobulina E (IgE), e leva a diferenciação de linfócitos Th0 em Th2; a IL-5 induz o desenvolvimento de eosinófilos na medula óssea e sua ativação nas vias aéreas; e a IL-13 desencadeia a ativação de eosinófilos e macrófagos, além de também estimular a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos (Mitamura *et al.*, 2018; Russkamp *et al.*, 2019; Hammad; Lambrecht, 2021; Mfengu *et al.*, 2021; Latifa; Pabelick, 2023).

Além disso, as IL-4 e IL-13 atuam nas células caliciformes, promovendo a hiperprodução de muco e nas células musculares lisas induzindo hiperplasia e/ou hipertrofia e hiper-responsividade das vias aéreas. Ademais, tais interleucinas ativam diretamente os fibroblastos e os macrófagos (M2), que produzem o fator de crescimento transformador β (TGF- β) associado a hiperprodução de fibras de colágeno pelos fibroblastos promovendo remodelamento tecidual das vias aéreas e fibrose (Marone *et al.*, 2019; Pelaia *et al.*, 2022; Nakagome; Nagata *et al.*, 2024). O estresse oxidativo presente em pacientes asmáticos pode levar a lesão epitelial brônquica, aumentando também a presença do TGF- β (Cui *et al.*, 2019; Kanda *et al.*, 2020).

A IgE liberada por plasmócitos a partir da diferenciação dos linfócitos B, se liga ao seu receptor específico de alta afinidade do tipo I (Fc ϵ RI) presente em eosinófilos, mastócitos e basófilos, levando inicialmente a uma sensibilização ao alérgeno. Em uma segunda exposição ao alérgeno, com o indivíduo previamente sensibilizado, o alérgeno pode se ligar de forma direta ao complexo IgE–Fc ϵ RI, levando a degranulação dessas células e liberando mediadores inflamatórios como histamina, prostaglandina D₂ (PGD₂) e cisteinil leucotrienos (CysLT), levando a broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular, características marcantes do quadro de asma alérgica (Gould; Sutton, 2008; Redhu; Gounni, 2013; Yamauchi; Ogasawara, 2019; Hammad; Lambrecht, 2021).

Figura 4 - Mecanismo fisiopatológico imunológico da asma alérgica.

Na existência de determinado alérgeno, há a liberação por células epiteliais de IL-25, IL-33 e TSLP, os quais agem em células linfoides inatas estimulando as CDs, que vão para os linfonodos locais, onde apresentam o peptídeo antigênico para a célula T virgem, ativando e convertendo em seu estado ativo (Th2), capaz de liberar IL-4. Essas células T se mobilizam para as zonas de células B e vão para a corrente sanguínea. As citocinas de perfil Th2 estimulam as células B, as diferenciando em plasmócitos secretores de IgE, que se ligam a superfície de mastócitos, basófilos e eosinófilos (não mostrados na Figura), os sensibilizando. A partir de um segundo contato com um mesmo alérgeno, o mesmo é capaz de se ligar ao complexo IgE–Fc ϵ RI levando a degranulação dessas células. As células de perfil Th2 produzidas migram para a camada submucosa e epitélio das vias aéreas, onde são responsáveis pela produção e secreção de IL-5 e IL-13, responsáveis por mediar a resposta inflamatória, levando ao acúmulo de mastócitos e eosinófilo, hiper-responsividade brônquica e remodelamento das vias aéreas.

Fonte: adaptado de Figueiredo et al., 2023.

A eotaxina é uma citocina quimiotática importante no processo inflamatório das vias aéreas. A mesma é produzida por células epiteliais, macrófagos, eosinófilos e linfócitos (Paplińska et al., 2012) e é capaz de recrutar eosinófilos, neutrófilos e linfócitos para as vias aéreas de pacientes asmáticos, além de induzir a agregação de eosinófilos em locais de inflamação. Sua ativação ainda é capaz de levar a liberação de proteínas granulares pró-inflamatórias e citolíticas, como a proteína básica principal (MBP) e a peroxidase eosinofílica (EPO), levando a danos as células estruturais das vias aéreas (Cañas et al., 2018).

Sabe-se ainda que as vias das proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs) é um ponto convergente com outras vias de sinalização, sendo assim, esta via regula uma variedade de processos biológicos. A família das MAPK é composta pela cinase regulada por sinal extracelular (ERK), p38 MAPK e c-Jun NH₂-terminal quinase (JNK). Tais cinases podem ser encontradas em níveis elevados nas vias aéreas de pacientes asmáticos e sua expressão está envolvida na geração de mediadores inflamatórios, diferenciação de células Th2, remodelamento e proliferação de miofibroblastos, se correlacionando com a gravidade da doença. Sendo assim, a inibição de MAPKs pode ser uma estratégia no tratamento da inflamação causada pela asma (Bai *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2024).

Em conseguinte, as vias de sinalização MAPK e do fator nuclear-kappa B (NF- κ B) estão envolvidas na regulação da expressão de genes que se relacionam com a resposta inflamatória e imunológica na asma (Thalhamer; McGrath, 2008; Wei *et al.*, 2013; Ko *et al.*, 2016). Dessa forma, a ativação dessas vias induz a expressão de diferentes fatores inflamatórios, como TNF- α e IL-6 (Jeong *et al.*, 2014; Duan *et al.*, 2017).

Outra via relevante na asma é o sistema anti-inflamatório colinérgico, que é capaz de modular a inflamação e manter a homeostase pulmonar. Nesta via, a liberação eficiente de acetilcolina (ACh) depende do seu armazenamento em vesículas, o que por sua vez é dependente dos níveis do transportador vesicular de acetilcolina (VACHT). A liberação da ACh nas vias aéreas leva a ativação do receptor nicotínico, desencadeando uma cascata de sinalização celular que por fim, leva a fosforilação de JAK2 (Janus cinase 2), que ativa STAT3 (transdutor de sinal e ativador da transcrição 3) e SOCS3 (supressor da sinalização de citocina 3). A STAT3 está envolvida em uma gama de eventos, incluindo a polarização de células Th17, em contrapartida, SOCS3 regula negativamente a fosforilação de STAT3, inibindo sua atividade catalítica (Prado *et al.*, 2006; Santana *et al.*, 2019; Gao. *et al.*, 2018; Pinheiro *et al.*, 2020).

Sabe-se que níveis elevados de VACHT está envolvida na liberação de ACh aumentando a inflamação alérgica no pulmão, entretanto, o papel da via STAT3-SOCS3 na inflamação pulmonar apresenta diversas controvérsias. Neste viés, diferentes autores demonstraram que STAT3-SOCS3 são ativados no pulmão de animais sensibilizados com ovalbumina e que sua inibição previne a inflamação (Santana *et al.*, 2019; Pinheiro *et al.*, 2020; Nikolskii *et al.*, 2021; Xue *et al.*, 2021).

Sabendo disto, o balanço entre as respostas Th1/Th2 é relevantemente importante na patogênese da doença, podendo ser considerada um fator-chave, pois, o IFN- γ produzido pelas células Th1 é capaz de inibir a proliferação das células Th2, induzir a apoptose de eosinófilos e antagonizar o efeito da IL-4 (Packard; Khan, 2003; Shieh *et al.*, 2015; Hasnain, 2016).

2.4.2 Estresse oxidativo

Associado ao quadro inflamatório destaca-se o aumento do estresse oxidativo na asma, o qual pode ser definido como um processo complexo onde há o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) e/ou diminuição dos mecanismos antioxidantes, criando um desequilíbrio homeostático oxidativo e contribuindo na ativação da sinalização inflamatória (Holguin; Fitzpatrick, 2010; Rahal *et al.*, 2014; Mishra; Banga; Silveyra, 2018; Kim *et al.*, 2024).

As EROs/ERNs e outros radicais livres são produzidos em condições de metabolismo fisiológico em organismos vivos, sendo importante para manutenção de funções normais, como geração de trifosfato de adenosina (ATP), processos catabólicos e anabólicos e a regulação dos ciclos redox celulares que os acompanham. Entretanto, a geração excessiva desses radicais pode danificar estruturas celulares, como carboidratos, ácidos nucleicos, lipídios e proteínas, e alterar suas funções. Ademais, em condições patológicas, os sistemas antioxidantes que geralmente são eficazes no bloqueio dos efeitos nocivos causados pelas EROs, se encontram sobreacarregados o que resulta em estresse oxidativo (Rahal *et al.*, 2014; Sahiner *et al.*, 2018; Saunders *et al.*, 2022).

Sabendo disto, não apenas agentes oxidantes de origem endógena, produzidos como resultado do metabolismo celular normal que ocorre dentro das mitocôndrias, do sistema do citocromo P450, dos peroxissomos e das células inflamatórias, estão relacionados a este processo. Agentes de origem exógena, como por exemplo, fumaça de cigarro, metais pesados, radiação ionizante e poluentes atmosféricos também podem favorecer a formação dessas espécies reativas (Kim *et al.*, 2014; Rahal *et al.*, 2014; Mishra; Banga; Silveyra, 2018; Sahiner *et al.*, 2018).

As principais EROs produzidas fisiologicamente (Figura 5), a partir de uma reação de redução intracelular no oxigênio molecular (O_2), e que possuem maior reatividade que o composto ao que lhe deu origem, são o ânion superóxido (O_2^-), o

radical hidroxila ($\text{OH}\bullet$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Rahal *et al.*, 2014; Sahiner *et al.*, 2018; Saunders *et al.*, 2022).

As mitocôndrias, através da cadeia de transporte de elétrons e da fosforilação oxidativa são as responsáveis pela produção de ATP, processo esse dependente oxigênio. Entretanto, no decorrer deste processo, o O_2 utilizado pode sofrer a redução de um elétron gerando o O_2^- . Além disso, este ânion pode ser produzido através de outras fontes intracelulares, como pela família da nicotina adenina dinucleotídio fosfato (NADPH) oxidases como subproduto da cadeia respiratória, xantina oxidase, óxido nítrico sintase e mono-oxigenases do citocromo P450 (Federico *et al.*, 2012; Holmström; Finkel, 2014; Sahiner *et al.*, 2018; Singh, 2019).

Pode haver ainda a combinação do ânion superóxido com o NO, formando assim o peroxinitrito (ONOO^-), uma ERN que possui forte capacidade oxidante, podendo ser considerada estável e com potencial difusibilidade. Esta formação ocorre quando o NO é formado em altas concentrações pela sintase de óxido nítrico induzível (iNOS). O ONOO^- pode dar origem ainda a intermediários altamente oxidantes como o dióxido de nitrogênio (NO_2), o carbonato (CO_3^-), íon nitrato (NO_3^-) e o radical hidroxila ($\text{OH}\bullet$) (Figura 5) (Schrader; Fahimi, 2006; Escamilla-Gil; Wang *et al.*, 2018; Fernandez-Nieto; Acevedo, 2022; Sies *et al.*, 2022).

A peroxidação lipídica está intimamente ligada ao processo de estresse oxidativo, dessa maneira, seus produtos finais como malondialdeído (MDA), 4-hidroxi-2-nonenol (4-HNE) e F₂-isoprostanos podem se acumular nos sistemas biológicos. Entre os diferentes marcadores do estresse oxidativo, o MDA é um dos mais importantes, e pode se formar a partir de ácidos graxos poli-insaturados peroxidados, principalmente ácido araquidônico. Ademais, o mesmo pode ser implicado na modificação de proteínas celulares e outros constituintes (Rahal *et al.*, 2014; Mfengu *et al.*, 2021).

O recrutamento de células inflamatórias ativadas no pulmão, como eosinófilos, neutrófilos, monócitos e macrófagos, também são capazes de levar ao aumento dos níveis de EROs, já que são a sua principal fonte, corroborando para o aumento do estresse oxidativo e inflamação pulmão. Ademais, células residentes como as epiteliais, musculares lisas das vias aéreas e fibroblastos também produzem EROs, embora sejam menos relevantes (Sahiner *et al.*, 2011; Michaeloudes *et al.*, 2022; Vincenzo *et al.*, 2023; Bezerra *et al.*, 2023).

Para que a produção das EROs se mantenha em normalidade fisiológica, os organismos dispõem de mecanismos antioxidantes, evitando assim potenciais danos (Rahal *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2019). O O_2^- , por exemplo, é convertido ao H_2O_2 através da ação de enzimas superóxido dismutases (SODs), além disso, o H_2O_2 formado pode sofrer uma reação que envolve metais redox-ativos, como o ferro ou o cobre, denominada reação Haber Weiss e Fenton, a qual leva a formação do radical hidroxila, o mais reativo dos EROS (Rahal *et al.*, 2014; Sahiner *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Cui *et al.*, 2019; Singh, 2019).

Sendo assim, é relevante o fato de que o O_2^- é considerado um oxidante de efeitos locais, já que não atravessa com facilidade as membranas celulares, pois possui difusão através da bicamada lipídica desfavorável devido sua carga negativa, além disso, possui tempo de vida útil curta devido a ação das SODs. Em contrapartida, o H_2O_2 é considerado uma molécula estável, que possui grande capacidade de difusão, relacionada à sua falta de carga, propriedades físicas semelhantes a água e pequeno tamanho (Schrader; Fahimi, 2006; Rahal *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018). Tanto o O_2^- quanto o H_2O_2 estão envolvidos na hiper-responsividade do músculo liso das vias aéreas (Vasconcelos *et al.*, 2021).

Assim como a SOD, outras enzimas também apresentam ações antioxidantes, como a catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx) e a peroxiredoxina (PRX), que atuam catalisando a conversão do H_2O_2 em água (Schrader; Fahimi, 2006; Rahal *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018).

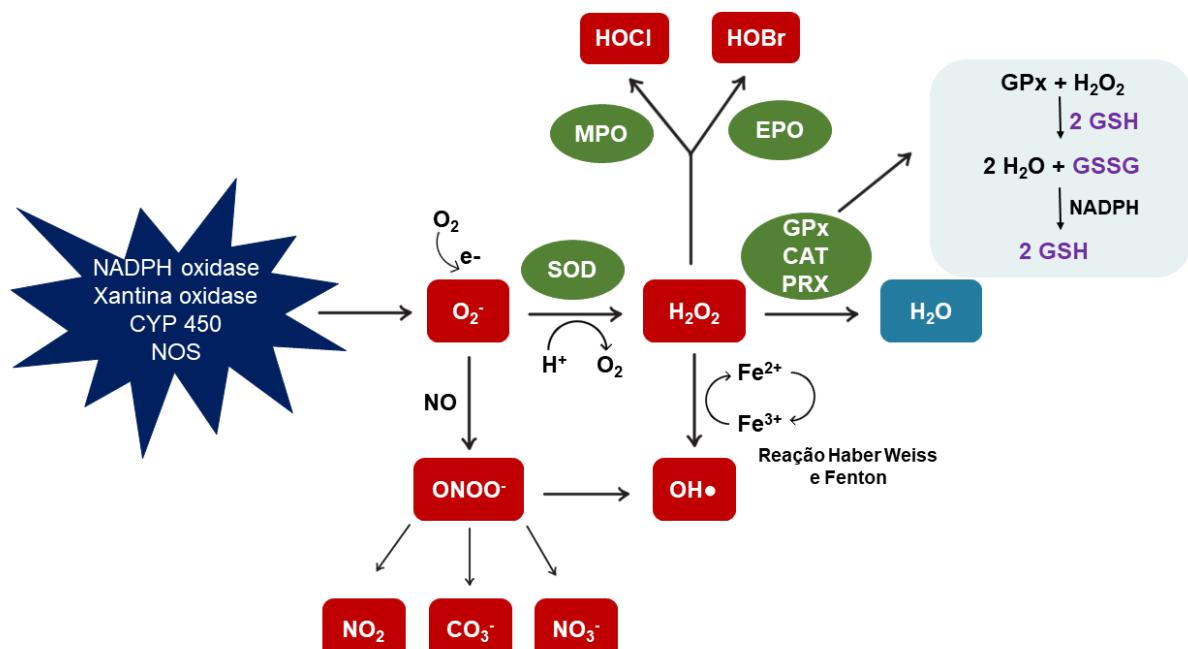
Além disso, os grupos tiol (RSH), encontrados principalmente em aminoácidos como a cisteína e em moléculas antioxidantes como a glutationa, desempenham um papel crucial na proteção celular contra o estresse oxidativo. Eles atuam como potentes antioxidantes devido à sua capacidade de doar elétrons, neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs) e outros radicais livres (Sies, 1999; Hoffman *et al.*, 2015; Ulrich; Jakob, 2019).

A glutationa, um dos principais antioxidantes tiol do organismo, é fundamental nesse processo. Na forma reduzida (GSH), ela doa elétrons para neutralizar EROs, sendo convertida em sua forma oxidada, a glutationa dissulfeto (GSSH), por ação da GPx (Figura 5) (Forman; Maiorino; Ursini, 2010; Hoffman *et al.*, 2015; Ulrich; Jakob, 2019).

Sabe-se ainda, que o equilíbrio entre GSH e GSSG é um marcador importante do estado redox celular e do nível de estresse oxidativo. A glutationa redutase (GR),

utiliza o NADPH como fonte redutora para regenerar o balanço entre glutatona reduzida (GSH) e glutatona oxidada (GSSH), ao formar 2 glutatonas a partir do GSSH (Forman; Maiorino; Ursini, 2010; Hoffman *et al.*, 2015; Ulrich; Jakob, 2019). Ademais, a redução da GSH pode aumentar a permeabilidade do epitélio brônquico e induzir lesão epitelial, posteriormente levando ao remodelamento das vias aéreas (Schrader; Fahimi, 2006; Cui *et al.*, 2019; Arjunan; Rajan, 2020).

Figura 5 - Reações de formação e conversão das principais EROS.



NADPH oxidase, xantina oxidase, citocromo P450 e a sintase do óxido nítrico podem induzir a formação de ânion superóxido (O_2^-), que através da ação da superóxido dismutase (SOD) será catalisado, a peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O O_2^- pode reagir com o óxido nítrico (NO) dando origem ao $ONOO^-$, que por sua vez origina o dióxido de nitrogênio (NO_2), o carbonato (CO_3^-), íon nitrato (NO_3^-) e o radical hidroxila ($OH\bullet$). Além disso, o H_2O_2 pode sofrer ação das enzimas mieloperoxidase (MPO) e peroxidase eosinofílica (EPO), levando a formação do ácido hipocloroso (HOCl) e do ácido hipobromoso, respectivamente, ou reagir com ferro gerando o radical hidroxila ($OH\bullet$) através da reação de Fenton/Haber-Weiss. Sistemas enzimáticos antioxidantes como a catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx) e peroxiredoxina (PRX) convertem H_2O_2 em água. A GPx em conjunto com a glutatona reduzida (GSH) e o H_2O_2 formam a glutatona dissulfeto (GSSH), utilizando a nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADPH) como doador de elétrons, regenerando a GSH.

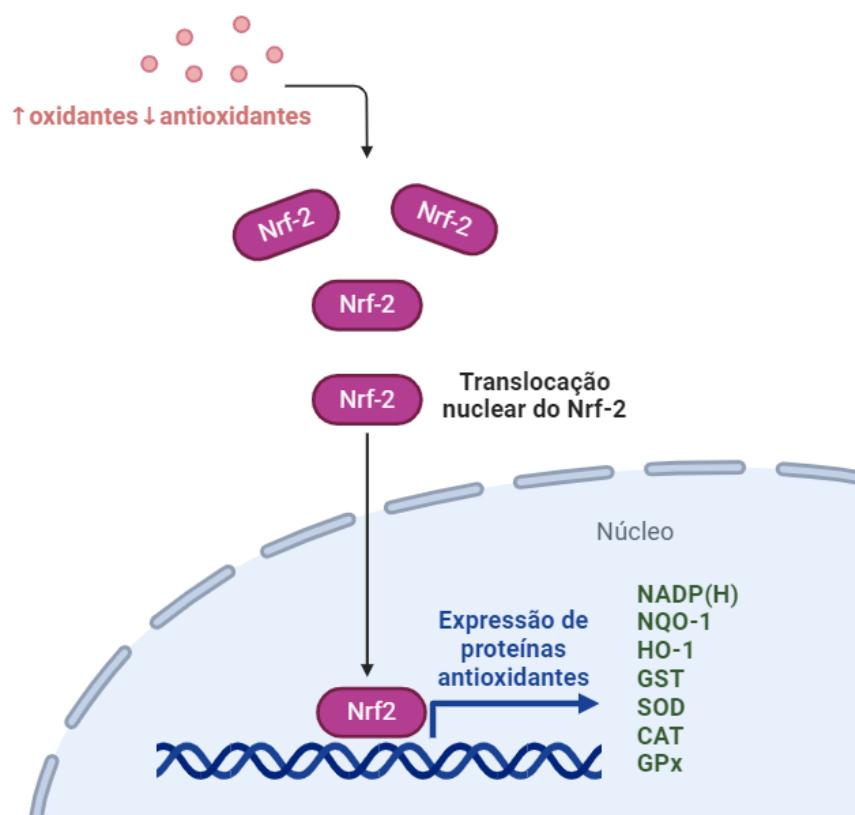
Fonte: autor, 2024.

Neste contexto, os indivíduos com asma podem apresentar níveis mais baixos de glutatona peroxidase, catalase e das SODs, sendo estas, as enzimas antioxidantes predominantes nos pulmões (Sahiner *et al.*, 2011; Sahiner *et al.*, 2018; Bezerra *et al.*, 2023). Em consonância a isto, os níveis de H_2O_2 no plasma e no ar

exalado se encontram elevados em pacientes asmáticos (Saunders *et al.*, 2022; Bezerra *et al.*, 2023).

A ativação do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide-2 (Nrf-2), também exerce sistema citoprotetor contra insultos oxidativos, estando envolvido na defesa pulmonar contra lesões oxidativas. Após sua translocação para o núcleo, o Nrf-2 induz a transcrição de diferentes genes antioxidantes e de defesa celular, como a NADP(H) quininooxidoredutase 1 (NQO-1), heme oxigenase 1 (HO-1), glutationa S-transferase (GST), SOD, CAT e GPx (Figura 6) (Rangasamy *et al.*, 2005; Nguyen; Nioi; Pickett, 2009; Kandhare *et al.*, 2016; Adil *et al.*, 2016). Por conseguinte, observou-se que o Nrf-2 está intimamente ligado as doenças pulmonares e que seus níveis e as respostas antioxidantes ligadas ao mesmo estão diminuídos na asma grave (Michaeloudes *et al.*, 2011).

Figura 6 - Ativação do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2).



Após sua ativação o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide-2 (Nrf-2) é translocado para o núcleo celular induzindo a transcrição de diferentes genes antioxidantes e de defesa celular, como a NADP(H) quininooxidoredutase 1 (NQO-1), heme oxigenase 1 (HO-1), glutationa S-transferase (GST), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx).

Fonte: autor, 2024.

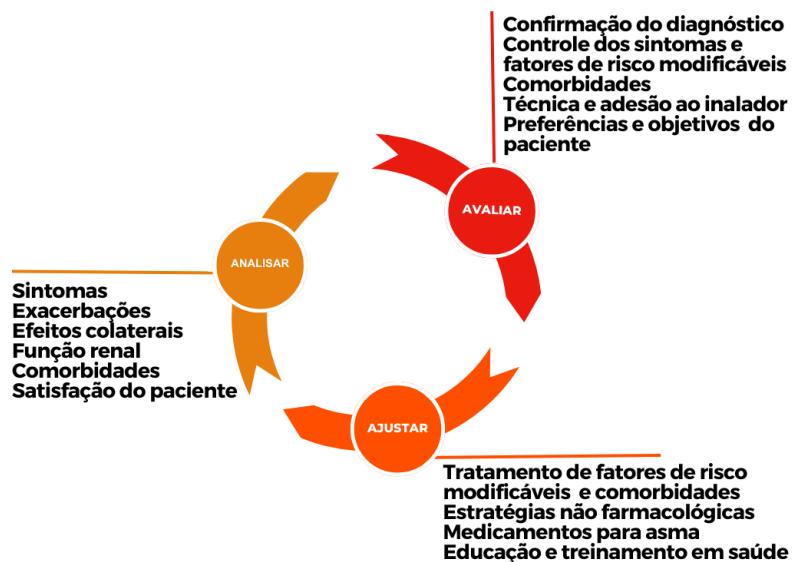
Nas vias aéreas, a presença das EROs e ERNs são apontadas como contribuintes para a inflamação, levando a um estado oxidativo dominante e, por consequência, sendo determinante para a gravidade da doença (Sahiner *et al.*, 2011; Bezerra *et al.*, 2023). No mais, o estresse oxidativo pode acelerar o processo de remodelamento tecidual, amplificar os danos estruturais e se correlacionar com o grau de hiper-responsividade das vias aéreas (Sahiner *et al.*, 2011; Sahiner *et al.*, 2018; Vincenzo *et al.*, 2023). Sendo assim, clinicamente, o comprometimento da eficácia dos tratamentos hoje disponíveis para asma é amplamente atribuído ao estresse oxidativo (Mishra; Banga; Silveyra, 2018).

2.5 Tratamentos da asma

Atualmente, é possível encontrar recomendações e diretrizes internacionais que sintetizam os critérios necessários para o tratamento da asma, permitindo observar as necessidades do paciente de acordo com a gravidade da doença (Pizzichini, 2020). De forma que o manejo da mesma visa, a longo prazo, a obtenção do controle dos sintomas e um menor risco na taxa de mortalidade relacionada à asma. Para que isto seja possível deve-se considerar a aptidão do paciente em entender e aplicar as informações necessárias para a tomada decisões em saúde adequadas, já que o tratamento apresenta um ciclo contínuo de análise em relação a resposta do paciente ao tratamento e leva em consideração as preferências do mesmo (GINA, 2024) (Figura 7).

Sendo assim, para o tratamento da asma devem ser utilizadas estratégias farmacológicas e não farmacológicas (Lommatzsch; Buhl; Korn, 2020). Dentre as medidas não farmacológicas podem ser implicadas a realização de atividade física regular; cessação do tabagismo/exposição passiva ao fumo e vaporização; evitar ou reduzir exposições a agentes alérgenos ou irritantes ocupacionais e domésticos, que podem variar desde o contato com animais de estimação até a presença de ácaros; e dentre outros, seguir uma dieta saudável de acordo com as necessidades específicas de cada paciente (Lommatzsch; Buhl; Korn, 2020; Kaplan *et al.*, 2020; GINA, 2024).

Figura 7 - Fluxo para escolha do tratamento inicial em pacientes com diagnóstico de asma.

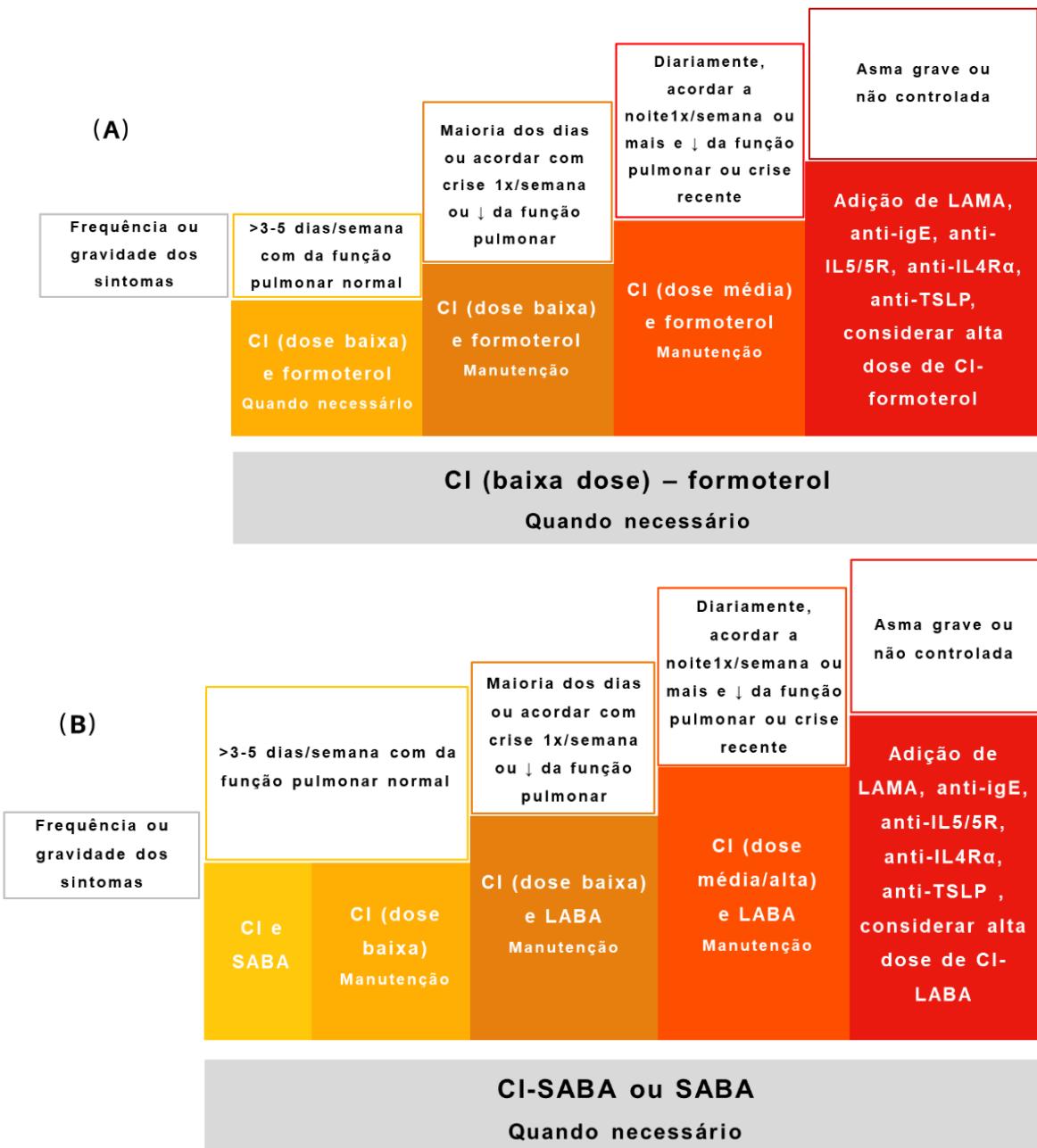


Fonte: adaptado de GINA (2024).

Já a farmacoterapia da asma pode ser determinada em duas perspectivas, o controle da inflamação das vias aéreas e a broncodilatação/broncoproteção (Pera; Penn, 2016). Para isto, a GINA (2024) divide o tratamento da asma em duas abordagens principais. A primeira abordagem se baseia no uso de corticosteroides inalatórios (CIs) em combinação com o formoterol, um agonista adrenérgico-β de ação longa (LABA), em doses baixas, com sua administração podendo ocorrer diariamente como tratamento de manutenção ou a qualquer momento para o alívio dos sintomas (Figura 8A).

Em relação à segunda abordagem de tratamento, ela é empregada como alternativa à primeira linha, em casos em que esta não é possível ou viável para o paciente, desde que ele apresente adesão satisfatória e não manifeste episódios de exacerbação com a terapia atual. Nesta perspectiva, em casos de asma leve, o paciente deve fazer uso de agonista adrenérgico-β de ação curta (SABA) e CI em doses baixas, visando o alívio dos sintomas quando presentes (Figura 8B) (GINA, 2024).

Figura 8 - Linhas de tratamento da asma de acordo com as características clínicas do paciente e a gravidade da doença. Primeira (A) e segunda abordagem (B).



CI - corticosteroide inalatório; LAMA - antagonista muscarínico de ação longa; SABA - agonista adrenérgico-β de ação curta; LABA - agonista adrenérgico-β de ação longa.

Fonte: adaptado de GINA (2024).

Durante o tratamento com qualquer abordagem utilizada pode se necessário o aumento de dose ou a inserção de um novo medicamento à terapia, e isto pode variar de acordo com as necessidades individuais e a gravidade da asma apresentada por cada paciente. Entretanto, antes de qualquer modificação no esquema terapêutico

deve-se avaliar a presença de qualquer problema no fluxo de tratamento, como má adesão, exposição à alérgenos e técnica de inalação incorreta (GINA, 2024).

Por fim, a utilização de combinações de terapia em um único inalador, especialmente de CI e LABA, se destaca como uma estratégia conhecida como terapia de manutenção única e de alívio, do inglês *Single Maintenance and Reliever Therapy* (SMART), a qual visa a combinação de medicamentos como budenosida ou beclometasona com formoterol, levando ao fornecimento de alívio rápido dos sintomas da asma e redução de risco de graves exarcebações, culminando assim, no uso de menores doses de CI (Reddel *et al.*, 2022; GINA, 2024).

2.6 Produtos naturais

Atualmente, o reino vegetal e animal ainda possui uma vasta riqueza de compostos naturais bioativos inexplorados. Dessa forma, as atividades biológicas de produtos naturais são de grande interesse das indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica, sendo assim, o número de estudos científicos relacionados a estes temas está aumentando aceleradamente (Ekiert; Szopa, 2020).

Apesar da notável diversidade de medicamentos sintetizados através de métodos de química combinatória, os produtos naturais seguem sendo considerados de suma importância no processo de descoberta de medicamentos e nas farmacopeias mundiais. Neste contexto, todos os anos aproximadamente 2000 novas espécies de plantas são descritas, o que sugere que ainda existem milhares de espécies desconhecidas pela ciência, sendo assim, apenas uma parte foi estudada cientificamente para investigação de suas atividades biológicas (Brown; Bachman; Lughadha, 2023; Atanasov *et al.*, 2021).

Sabe-se que 5 a 10% das pessoas com asma apresentam a forma grave da doença, que se mostra descontrolada (Bourdin *et al.*, 2024). Neste cenário, a utilização de produtos naturais vem sendo amplamente cotada como abordagem terapêutica no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da asma (Sharma *et al.*, 2022). Ademais, compostos naturais com atividades anti-inflamatória e antioxidante podem ser uma abordagem terapêutica útil no tratamento de pacientes com asmáticos (Almohawes; Alruhaimi, 2020).

3 Objetivos

Realizar uma revisão integrativa da literatura, que se pauta em artigos científicos publicados em bases de dados nos últimos 10 anos, de forma a elencar a relação de diferentes produtos naturais e suas possíveis atividades anti-inflamatória e antioxidante como potencial alternativa terapêutica para o tratamento e manejo da asma.

4 Metodologia

4.1 Delineamento do estudo

O presente trabalho elenca-se como uma revisão integrativa da literatura realizada no período de janeiro a maio de 2024, por meio da plataforma online de triagem de artigos científicos *Rayyan*. Essa pesquisa foi realizada através de artigos publicados ao longo de um período de 10 anos (2014 a 2024) e, para tal foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Embase*.

A seleção dos dados utilizados para fundamentar este trabalho se deu a partir da utilização dos seguintes descritores: produtos naturais, asma, anti-inflamatório e antioxidante, no idioma inglês (*natural products*, *asthma*, *anti-inflammatory* e *antioxidant*, respectivamente), com o auxílio do operador booleano “e” (*and*).

4.2 Critérios de amostragem

Para nortear a seleção dos artigos que fundamentaram esta pesquisa, foram elencados os seguintes critérios:

4.2.1 Critérios de inclusão

- Artigos que abordassem produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante em pesquisas experimentais e clínicas voltadas exclusivamente para asma;
- Trabalhos publicados em inglês;
- Publicados entre 2014 e 2024;
- Resumo e/ou texto disponibilizados de forma integral.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Artigos que não abordassem produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante em pesquisas experimentais e clínicas voltadas exclusivamente para asma;
- Trabalhos publicados em outros idiomas que não inglês;
- Trabalhos fora do recorte temporal;
- Resumos publicados em congressos, revisões de literatura, trabalhos de conclusão de curso, teses e dissertações;
- Duplicatas.

5 Resultados e Discussão

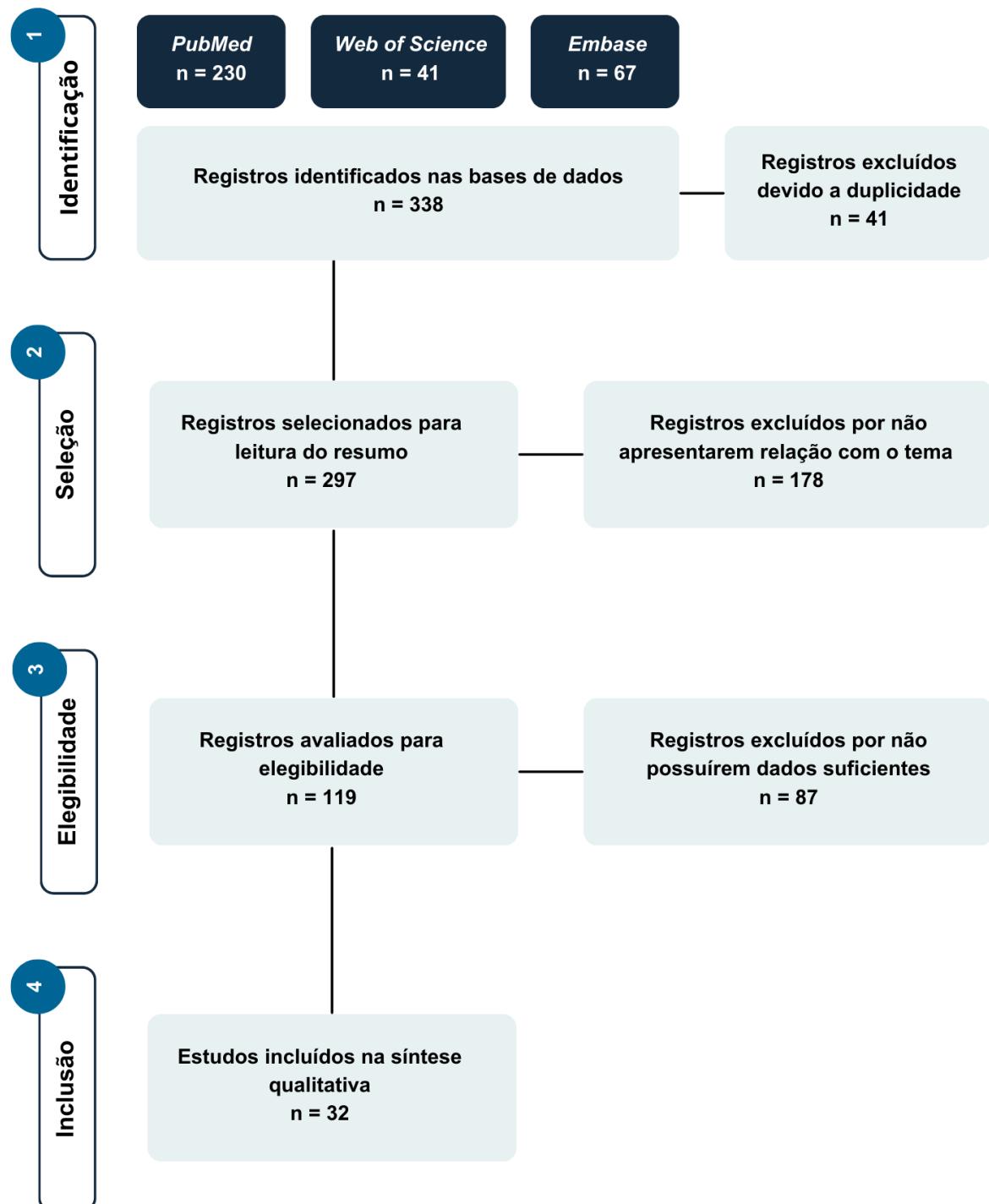
5.1 Determinação dos artigos avaliados que relataram produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante no tratamento da asma

Com a inserção dos descritores e do recorte temporal implicado, a busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Embase*. No total, foi possível encontrar 338 artigos e destes, 41 trabalhos foram excluídos devido a duplicidade, totalizando 297 artigos para análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados no item anterior. Após a eliminação dos artigos que não se enquadram devido falta de relação com o tema ou por possuírem dados insuficientes, 32 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, os quais foram incluídos na presente revisão (Fluxograma 1).

Ante os dados coletados, foi possível observar que com exceção do ano de 2016, todos os anos ao menos um artigo que abordasse a temática foi publicado. Os anos de 2019 e 2020 foram os que houve o maior número de publicações, com 12 artigos no total, sendo 6 artigos em cada ano (Gráfico 1). O número de artigos publicados ao longo dos anos reflete a necessidade de maiores pesquisas que relacionem produtos naturais com efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes no tratamento da asma.

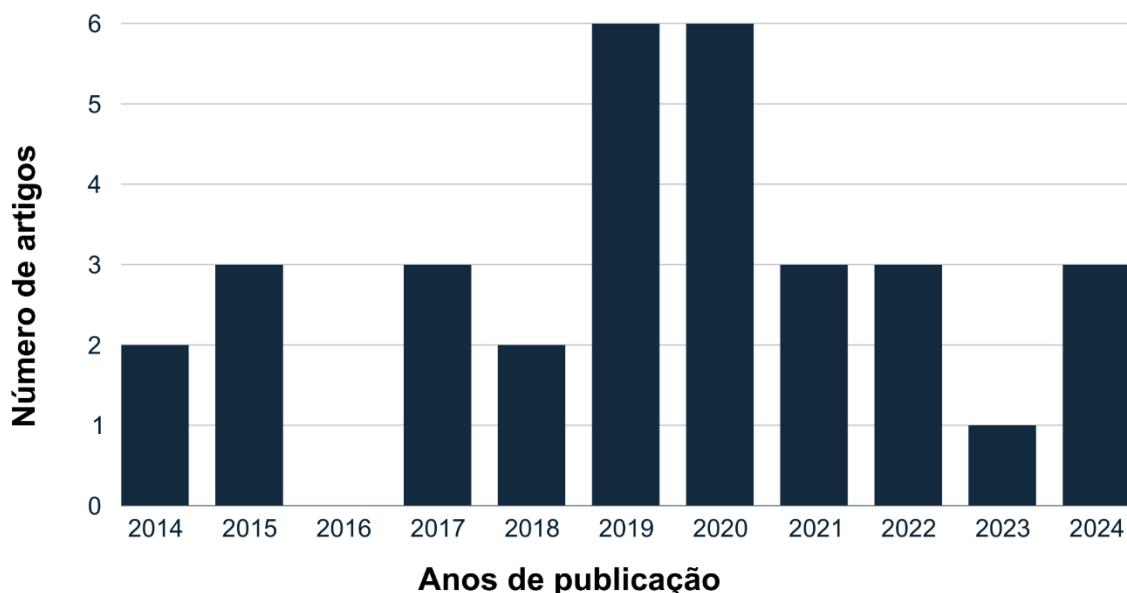
Ademais, os resultados exibem um número mais alto de publicações entre os anos de 2019-2020, seguido por um decréscimo nos anos de 2021-2023. Isto pode ser uma reflexão da pandemia da COVID-19, já que durante o período de *lockdown*, no início da pandemia (2020) os pesquisadores conseguiram escrever e publicar uma maior quantidade de trabalhos que haviam sido realizados em anos anteriores, e o impacto da pandemia em relação às publicações, só foi sentido nos anos subsequentes (2021-2023), após o término do período de confinamento.

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas.



Fonte: Autor, 2024.

Gráfico 1 - Número de artigos publicados nas bases *Pubmed*, *Web of Science* e *Embase* com os descritores no título, resumo ou palavras-chave no período de 2014 - 2024.



Fonte: Autor, 2024.

5.2 Estudos de produtos naturais com ação anti-inflamatória e antioxidante no tratamento da asma

5.2.1 Extratos alcoólicos

Baseado no uso popular da *Boerhavia procumbens* para o tratamento da asma, Bokhari e Khan (2015) (Quadro 1) avaliaram o extrato metanolico (EMBP) produzido com a planta inteira, que apresentou como compostos ativos a rutina, kaempferol, catequina, queracetina, ácido cafeico e miricetina. Para isso, utilizaram ratos *Sprague-Dawley* asmáticos através do modelo alérgico associado ao diisocianato de tolueno (TDI), um sensibilizante ocupacional tóxico aos humanos e que reproduz uma resposta inflamatória das vias aéreas semelhante à da asma de perfil Th2. Os animais foram tratados oralmente com o EMBP após a provocação com TDI para avaliação do potencial terapêutico na reversão ou mitigação dos sintomas da asma, para tal utilizou-se doses de 200 e 400 mg/kg. Os resultados obtidos demonstraram que o EMBP reduziu os níveis de leucócitos no lavado broncoalveolar (LBA) e de citocinas, como IL-4, IL-6, IL-2 e IFN-γ tanto no LBA, como no soro e em cultura de células do baço. Além disso, o EMBP aumentou a atividade de enzimas antioxidantes, como CAT,

SOD, GPx, GSH, glutationa-S-transferase (GST) e glutationa redutase (GR), além de suprimir o recrutamento de células inflamatórias para os pulmões dos ratos avaliados.

Outro modelo utilizado para a indução da asma é por meio da exposição à ovalbumina (OVA), um antígeno exógeno encontrado na clara do ovo amplamente utilizado por induzir, preferencialmente, uma resposta celular do tipo Th2, sendo capaz de reproduzir no modelo animal a inflamação, infiltração de eosinófilos, aumento de citocinas clássicas do perfil Th2, altos níveis de IgE sérica e hiper-responsividade das vias aéreas observados em indivíduos asmáticos (Bonam *et al.*, 2017; Azman *et al.*, 2021).

Sendo assim, utilizando como modelo de indução da asma a OVA em ratos *Sprague-Dawley*, Mukherjee *et al.* (2017) (Quadro 1) relataram que o tratamento com o extrato metanólico de *Artemisia pallens* (EMAP) produzido com a planta inteira, por via oral nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg, de forma concomitante à indução da asma, reduziu os níveis séricos de IgE e a contagem diferencial de células inflamatórias no LBA, como neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos. Regulou negativamente a expressão de mRNA de TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, TGF- β e positivamente a de mRNA de Nrf-2 (fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide-2), o qual desempenha um papel imprescindível nos pulmões, levando a ativação da resposta antioxidante, agindo assim, como mecanismo de defesa celular. Além disso, o EMAP aumentou os níveis de SOD e GSH e diminuiu os de NO, MDA e mieloperoxidase (MPO).

Além disso, Maruthamuthu *et al.* (2020) (Quadro 1) avaliaram o extrato metanólico produzido a partir das folhas de *Myxopyrum serratulum* A. W. Hill (EMMS) o qual apresentou diversos compostos fenólicos como catequina, rutina, queracetina, naringenina, apigenina e os ácidos gálico, protocatecúlico, elágico e *p*-cumárico. Inicialmente, foram realizadas avaliações *in vitro* do extrato, e os resultados demonstraram que houve uma redução dos níveis de NO, EROs e das citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12 e IL-17A em macrófagos RAW 264.7 (linhagem celular).

Por conseguinte, a avaliação das ações antioxidantes e anti-inflamatórias continuaram com a utilização de camundongos com asma induzida por OVA, tratados oralmente com o EMMS de maneira preventiva nas doses de 200 e 400 mg/kg. O que culminou na diminuição do número de células inflamatórias, EPO, PGE₂, NO, EROs e citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) no LBA, redução dos níveis de IgE total sérica e das

alterações histopatológicas associadas à inflamação pulmonar. Por fim, o EMMS suprimiu substancialmente as expressões proteicas de iNOS e COX-2 (ciclo-oxigenase 2) nos tecidos pulmonares, podendo, esta última, ser induzida pela IL-1 β , levando a eventos inflamatórios nos tecidos pulmonares.

Ações semelhantes aos trabalhos já citados foram observados nas pesquisas de Yuan *et al.* (2019) que utilizaram um extrato etanólico produzido a partir das partes aéreas de *Hyssopus cuspidatus Boris* (Quadro 1), produto que denominou como JAX2, e que apresentou como compostos ativos o hiperosídio, salvigenina, acacetina, luteolina 7-O- α -L- ramnopiranósil(1→6)- β -D-glucopiranósido, diosmina, acacetina 7-O- α -L-ramnopiranósil(1→6)- β -D-glucopiranósido e os ácidos 3-4-dimetoxicinâmico, cafeico e rosmariníco.

O JAX2, *in vitro*, em células RAW 264.7 estimuladas por lipopolissacarídio (LPS), promoveu o aumento da concentração de IFN- γ e diminuição TNF- α , IL-6 e NO e ERO e supressão das vias de sinalização NF- κ B e MAPK.

Para os experimentos *in vivo*, foram utilizados ratos *Sprague-Dawley* tratados nas doses de 25, 50 ou 100 mg/kg do JAX2, o qual foi administrado via intragástrica de maneira concomitante com a indução da asma por OVA. Observou-se um aumento dos níveis de IFN- γ e redução de TNF- α , IL-4, IL-6, IL-17 e eotaxina no LBA e IgE no soro, além de diminuição dos níveis de leucócitos séricos (eosinófilos e linfócitos) e da infiltração nos pulmões.

Ademais, ao comparar o grupo controle e o grupo asmático, foi possível observar que os animais asmáticos apresentaram maiores concentrações de IL-4 e menores concentrações de IFN- γ no LBA. Tal proporção elevou-se à medida que a dose de JAX2 aumentou, o que indica que o fenômeno do desequilíbrio imunológico Th1/Th2 estava presente no grupo modelo de asma e que JAX2 inibiu a resposta imune Th2 (IL-4) e promoveu a resposta imune de Th1 (IFN- γ) em ratos asmáticos.

Kim *et al.* (2024) (Quadro 1) utilizaram o extrato etanólico produzido a partir das folhas de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (“chá-verde”) (EECS), composta por catequina, epigalocatequina, EGC-3-galato para avaliação de diferentes parâmetros. O estudo utilizou camundongos para o estabelecimento de um modelo de asma alérgica induzida por OVA tratados oralmente com as doses de 100 ou 400 mg/kg/dia do EECS, de maneira preventiva à doença.

O EECS reduziu a inflamação das vias aéreas, o número de células inflamatórias e os níveis de EROs, MDA, IL-13, IL-5 e IL-4 no LBA e de IgE no soro.

Além disso, aumentou os níveis de CAT, GR, GSH e SOD. Também, supriu a fosforilação de MAPKs, a expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 e a atividade da metaloproteinase-9 (MMP-9), a qual está envolvida no processo de inflamação e remodelamento das vias aéreas.

Quadro 1 - Estudos contendo extratos alcoólicos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto-teste	Parte da planta	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Bokhari e Khan (2015)	Extrato metanólico	<i>Boerhavia procumbens</i>	Planta inteira	Rutina, kaempferol, catequina, queracetina, ácido cafeico e miracetina	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e de IL-4, IL-6, IL-2 e IFN-γ no LBA, soro e em cultura de células do baço; aumenta a atividade de enzimas antioxidantes; suprime o recrutamento de células inflamatórias
Mukherjee et al. (2017)	Extrato metanólico	<i>Artemisia pallens</i>	Planta inteira	Não relatado	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; reduz os níveis de NO, MPO, MDA e IgE sérico; aumenta os níveis de SOD e GSH; suprime a expressão de TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, TGF-β; aumenta a expressão de Nrf-2
Maruthamuthu et al. (2020)	Extrato metanólico	<i>Myxopyrum serratulum A. W</i>	Folhas	Catequina, rutina, queracetina, naringenina, apigenina e os ácidos gálico, protocatecúico, elágico e <i>p</i> -cumárico	Reduz os níveis de NO, ROS e citocinas pró-inflamatórias em macrófagos; diminui o número de células inflamatórias, de EPO, PGE ₂ , NO, EROs e citocinas no LBA; diminui IgE total sérica e a infiltração pulmonar; suprime as expressões proteicas de COX-2 e iNOS

(continua)

(continuação)

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto	Fonte do produto	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Yuan <i>et al.</i> (2019)	Extratos etanólico	<i>Hyssopus cuspidatus</i> Boriss	Partes aéreas	Hiperósido, salvigenina, acacetina, luteolina 7- O - α -L- ramnopiranosil(1→6)- β - D- glucopiranósido, diosmina, acacetina 7- O - α -L-ramnopiranosil(1→6)- β - D – glucopiranósido e os ácidos 3-4-dimetoxicinâmico, cafeico e rosmarínico	Reduz os níveis de leucócitos sérico e a infiltração nos pulmões; aumenta a concentração de IFN- γ no LBA, diminui TNF- α , IL-6 e NO e reduz ERO <i>in vitro</i> ; reduz os níveis de TNF- α , IL-4, IL-6, IL-17 e eotaxina no LBA e IgE no soro; suprimiu as vias de sinalização NF- κ B e MAPK
Kim <i>et al.</i> (2024)	Extratos etanólico	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Folhas	Catequina, epigallocatequina, EGC-3-galato	Reduciu inflamação das vias aéreas, o número de células inflamatórias e os níveis de EROs, MDA, IL-13, IL-5 e IL-4 no BALF e os de IgE no soro; aumentou os níveis de CAT, GR, GSH e SOD; suprimiu a fosforilação de MAPKs, a expressão de mRNA de TNF- α , IL-1 β e IL-6 e a atividade da MMP-9

5.2.2 Extratos hidroalcoólicos

Alqahtani *et al.* (2022) utilizaram sementes secas de *Ipomoea nil* (“ipomeia-damanhã”) para produção de seu extrato hidrometanólico (EHMIN), e realizou uma avaliação antecedente dos compostos que fazem parte do extrato (Quadro 2), sendo encontrados os polifenóis: kaempferol e quercetina, juntamente com os ácidos fenólicos: ácido sinérgico, ácido ferúlico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido cumárico, ácido gálico e ácido clorogênico. Neste estudo, foram utilizados camundongos com asma induzida pela OVA como agente alergênico. Os animais foram tratados com o extrato por via oral, nas doses de 100, 200 e 300 mg/kg, pelo método de gavagem, de forma concomitante à indução da asma. Neste caso, o EHMIN preveniu os efeitos da doença, por meio da eliminação de radicais livres, aumento os níveis de IFN- γ , redução os níveis de células inflamatórias, citocinas IL-4, IL-12 e da produção de IgE no LBA.

A *Raphanus sativus* apresenta diferentes compostos como a quercetina e os ácidos gálico, caféico, vanílico, clorogênico, p-cumárico e cinâmico, dentre os quais podem ser encontrados flavonoides, saponinas, alcaloides, fitoesterois e glicosídios. Sabendo disto, Gul *et al.* (2024) utilizou as folhas do vegetal para produção de seu extrato hidrométanólico (EHMRS) e avaliou inicialmente a degranulação dos mastócitos *in vitro* (Quadro 2), a qual foi prevenida pelo extrato, além disso, atestou a eliminação de radicais livres (radical 2,2'-difenil-2-picril-hidrazila - DPPH).

O trabalho se seguiu pela obtenção de resultados *in vivo*, onde foram utilizados camundongos Swiss para indução de leucocitose e eosinofilia induzida pelo leite, um modelo de alergia alimentar, visando explorar aspectos relacionados a inflamação alérgica. Para tal, os animais foram tratados por viral oral nas doses de 100, 300 e 500 mg/ kg do EHMRS, de maneira preventiva, 1 hora antes da administração do leite. Sendo assim, neste modelo de indução, foram observados redução dos níveis de leucócitos, especialmente de eosinófilos no sangue.

Em seguida, realizaram a indução da asma por OVA em camundongos e avaliaram o efeito do EHMRS *in vivo* utilizando as doses de 100, 300 e 500 mg/kg de maneira concomitante com a indução da doença. Observou-se então a prevenção da redução dos níveis de enzimas antioxidantes (GSH e SOD) e diminuição dos níveis de marcadores oxidantes (MDA) no pulmão, além de redução dos níveis séricos de IL-4, IL-5 e IL-13 e da infiltração inflamatória no pulmão.

Boskabady *et al.* (2014) utilizaram como modelo de indução da asma a OVA em cobaias e relatou que o extrato hidroetanólico das sementes de *Zataria multiflora* (EHEZM) foi adicionado à água dos animais, formando soluções de 0,2, 0,4 e 0,8 mg/mL (Quadro 2), de forma que o tratamento ocorreu de maneira concomitante a indução da asma. O EHEZM previnu o aumento dos níveis séricos de agentes como NO, nitrito, histamina e fosfolipase A₂ (PLA₂), este último um produto importante na síntese de eicosanoides e envolvido na inflamação alérgica.

Para seu estudo, Eftekhar *et al.* (2018) utilizaram o extrato hidroetanólico das folhas de *Ocimum basilicum* (“manjericão”) (EHEOB) nas concentrações de 0,75, 1,50 e 3,00 mg/mL em ratos *Wistar* submetidos a indução da asma pelo uso de OVA (Quadro 2). Os animais foram tratados com EHEOB adicionado à água consumida durante os 21 dias de sensibilização. Sendo assim, o tratamento apresentou efeito preventivo ao reduzir a contagem total de leucócito, dos níveis de MDA, NO₂ e NO₃ e aumento dos níveis de SOD, CAT e tiol.

Já Boskabady *et al.* (2019) utilizaram o extrato hidroetanólico das folhas de *Portulaca oleracea* (“beldroega”) (EHEPO) e realizaram um apanhado das suas ações (Quadro 2). Para isso utilizaram ratos *Wistar* submetidos a indução da asma pelo uso de OVA, que foram tratados com EHEPO nas concentrações de 1, 2 e 4 mg/mL, adicionados à água consumida pelo animal, durante o período de sensibilização. Observaram que o EHEPO apresentou efeito preventivo ao reduzir a contagem total de leucócitos, bem como as porcentagens diferenciais de monócitos, eosinófilos, neutrófilos. Além disso, houve diminuição dos níveis de NO₂, NO₃, MDA e da inflamação intersticial, além de aumentar os níveis de SOD, CAT e tiol.

Quadro 2 - Estudos contendo extratos hidroalcoólicos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto	Fonte do produto	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Alqahtani et al. (2022)	Extrato hidrometanólico	<i>Ipomoea nil</i>	Sementes secas	Kaempferol, queracetina e os ácidos sinérgico, ferúlico, vanílico, cafeico, cumárico, gálico e clorogênico	Promove a eliminação de radicais livres; aumenta os níveis de IFN-γ e reduz os níveis de células inflamatórias, citocinas (IL-4, IL-12) e a produção de IgE no LBA
Gul et al. (2024)	Extrato hidrometanólico	<i>Raphanus sativus</i>	Folhas	Queracetina e os ácidos gálico, caféico, vanílico, clorogênico, p-cumárico e cinâmico	Reduz os níveis de leucócitos, a infiltração nos pulmões, os níveis de MDA e os níveis séricos de IL-4, IL-5 e IL-13; promove a eliminação de DPPH; previne a redução dos níveis de GSH e SOD e a degranulação dos mastócitos
Boskabady et al. (2014)	Extrato hidroetanólico	<i>Zataria multiflora</i>	Sementes	Não relatado	Diminui os níveis séricos de NO, nitrito, PLA2 e histamina
Eftekhari et al. (2018)	Extrato hidroetanólico	<i>Ocimum basilicum</i>	Folhas	Não relatado	Reduciu a contagem total de leucócitos; reduziu os níveis de MDA, NO ₂ e NO ₃ ; aumentou os níveis de SOD, CAT e tiol
Boskabady et al. (2019)	Extrato hidroetanólico	<i>Portulaca oleracea</i>	Folhas	Não relatado	Diminui a contagem total de leucócitos, os níveis de NO ₂ e NO ₃ , MDA e a inflamação intersticial; aumentou os níveis de SOD, CAT e tiol

5.2.3 Extratos aquosos

O Insampaedok-san (“en-shen-bai-du-san” em chinês) é uma fórmula herbal tradicional composta por *Ginseng panax*, *Bupleurum falcatum*, *Angelica decursiva*, *Ostericum koreanum*, *Aralia continentalis*, *Platycodon grandiflorum*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Mentha arvensis*, *Citrus aurantiu* e *Cnidium officinale*, e é extensamente utilizado na Coreia e na China para o tratamento de doenças respiratórias (Kim *et al.*, 2014).

Diante disso, Kim *et al.* (2014) inicialmente realizaram avaliações *in vitro* do extrato aquoso Insampaedok-san (Quadro 3), e os resultados demonstraram que houve redução da formação de radicais livres de 2,2'-difenil-2-picril-hidrazila (DPPH) e sal de diamônio do ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS).

Por conseguinte, a avaliação das ações antioxidantes e anti-inflamatórias se seguiram com a utilização de camundongos com asma induzida por OVA, tratados oralmente de maneira preventiva nas doses de 100 e 200 mg/kg. Assim, observaram a supressão do recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos e linfócitos nos pulmões, no LBA e na análise histopatológica do tecido; diminuição da produção de citocinas de perfil Th2 (IL-4 e IL-5) e da eotaxina no LBA; redução da produção IgE no LBA e no soro; além do aumento da atividade da SOD no pulmão.

Por sua vez, Zemmouri *et al.* (2017) utilizaram o modelo de indução de asma com OVA em ratos *Wistar*, para avaliação do extrato aquoso obtido a partir das folhas de *Urtica dioica* L. (EAUD), nas doses de 1,5 g/kg/dia administrada por via oral ao longo de todo protocolo experimental (Quadro 3). Esse extrato apresentou em sua composição fitoquímica flavonoides, taninos e antocianinas.

Sendo assim, o estudo indicou que o EAUD reduziu os níveis de leucócitos e linfócitos séricos, a infiltração inflamatória nos pulmões, a concentração da citocina pró-inflamatória IL-4 no soro e no LBA e os níveis de MDA nos pulmões. Além disso, previu a diminuição das atividades da SOD, GSH, GPx e CAT nos pulmões e, por fim, *in vitro*, apresentou efeito antioxidante por eliminar radicais livres (DPPH).

Cui *et al.* (2019) utilizaram o produto “*Bu-Shen-Yi-Qi*”, composto por *Astragalus membranaceus*, *Rehmanniae Radix* Libosch e *Epimedium brevicornu* Maxim, em camundongos com asma induzida por OVA (Quadro 3). Os animais foram tratados por via oral nas doses de 5, 10 e 20 g de ervas cruas/kg de peso corporal em concomitância ao processo de indução da doença.

Observou-se então que o “*Bu-Shen-Yi-Qi*” reduziu o número de células inflamatórias no LBA (eosinófilos e linfócitos) e a infiltração nas vias aéreas; diminuiu a resposta Th2 incluindo IL-4, IL-13 (LBA) e IgE e IgG1 (no soro); no LBA, preveniu o aumento do TGF-β e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o qual está envolvido no aumento da permeabilidade vascular permitindo a migração de mediadores inflamatórios para as vias aéreas. Além disso, reduziu níveis de EROs, MDA, NO e a expressão da iNOS induzível; aumentou as proporções de GSH/ GSSH no pulmão e restaurou as alterações ultra estruturais mitocondriais dos epitélios brônquicos e os níveis de ATP no pulmão.

Ainda, Balkrishna *et al.* (2020) avaliaram o produto “*Divya-Swasari-Kwath*” (DSK), um extrato aquoso composto por *Glycyrrhiza glabra* L., *Usticia gendarussa Burm.f.*, *Adhatoda vasica* ((L.)) Nees, *Ocimum sanctum* (L.), *Cinnamomum tamala* (Buch-Ham) T. Nees & Eberm, *Solanum xanthocarpum* Schrad. & H. Wendl, *Viola odorata* (L.), *Datura Stramonium* L., *Piper longum* (L.), *Cordia dicotoma* G. Forst., *Fistula de cássia* (L.), *Cinnamomum zeylanicum* Blume, *Clerodendrum serratum* (L.) Moon, *Syzygium romanticum* (L.) Merr. & LMPerry e *Zingiber officinale* rosco (Quadro 3). DSK apresentou como compostos ativos a rutina, glicirrizina, piperina e os ácidos gálico, cinâmico, clorogênico e cafeico. O DSK foi utilizado nas doses de 115, 350 e 1050 mg/kg por via oral, de maneira preventiva, em camundongos com asma induzida por OVA.

Sendo assim, foi identificada a capacidade do DSK reduzir os níveis de células inflamatórias no LBA; a infiltração inflamatória nos pulmões; os níveis de citocinas no LBA (IL-6, IL-1β e TNF-α); e os níveis de expressão de mRNA responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas gerais (IL-6, IL-1β e TNF-α), relacionados ao perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-33) e Th1 (IFN-γ) nos pulmões.

Além disso, preveniu a redução dos níveis de enzimas antioxidantes, como CAT, GPx, SOD e GSH e diminuiu os níveis de oxidantes, como MDA, GSSG, EPO e nitrito no pulmão. Ademais, o tratamento com DSK aumentou da expressão de Nrf-2 e dos genes antioxidantes HO-1 e NQO1.

Quadro 3 - Estudos contendo extratos aquosos que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto	Fonte do produto	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Kim et al. (2014)	Extrato aquoso	Insampaedok-san	Raízes de <i>Ginseng panax</i> , <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Angelica decursiva</i> , <i>Ostericum koreanum</i> , <i>Aralia continentalis</i> , <i>Platycodon grandiflorum</i> e <i>Glycyrrhiza uralensis</i> ; Erva de <i>Mentha arvensis</i> ; Fruto de <i>Citrus aurantiu</i> ; Rizoma de <i>Cnidium officinale</i>	Não relatado	Promove a eliminação de ABTS e DPPH; aumenta a atividade da SOD; reduz os níveis de IL-4, IL-5, eotaxina e de IgE; diminui o recrutamento de eosinófilos
Zemmouri et al. (2017)	Extrato aquoso	<i>Urtica dioica</i> L.	Folhas	Flavonoides, taninos e antocianinas	Promove a eliminação de DPPH; reduz os níveis de leucócitos séricos e no LBA, a infiltração nos pulmões, a concentração de IL-4 no soro e no LBA e os níveis de MDA nos pulmões e previne a redução de SOD, GSH, GPx e CAT nos pulmões

(continua)

(continuação)

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto	Fonte do produto	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Cui <i>et al.</i> (2019)	Extrato aquoso	Bu-Shen-Yi-Qi	<i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Rehmanniae Radix</i> Libosch e <i>Epimedium brevicornu</i> Maxim	Não relatado	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nas vias aéreas; ; reduz os níveis de IL-4, IL-13 no LBA e IgE e IgG1 no soro; evitou o aumento do TGF-β e VEGF; reduziu o níveis de EROs, MDA, NO e iNOS; aumentou as proporções GSH/GSSH no pulmão; restaurou as alterações mitocondriais dos epitélios brônquicos
Balkrishna <i>et al.</i> (2020)	Extrato aquoso	Divya-Swasari-Kwath	Raiz de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.; Folha de <i>Usticia gendarussa</i> Burm.f., <i>Adhatoda vasica</i> ((L.)) Nees, <i>Ocimum sanctum</i> (L.) e <i>Cinnamomum tamala</i> (Buch-Ham) T. Nees & Eberm; <i>Toda Solanum xanthocarpum</i> Schrad. & H. Wendl, <i>Viola odorata</i> (L.) e <i>Datura Stramonium</i> L.; Fruta da <i>Piper longum</i> (L.), <i>Cordia dicotoma</i> G. Forst. e <i>Fistula de cássia</i> (L.); Casca da <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume e <i>Clerodendrum serratum</i> (L.) Moon; Botão de <i>Syzygium romanticum</i> (L.) Merr. & LMPerry; Rizoma de <i>Zingiber officinale</i> rosco	Rutina, glicirrizina, piperina e os ácidos gálico, cinâmico, clorogênico e cafeico	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; suprime a expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias e reduz seus níveis no LBA; previne a redução dos níveis CAT, GPx, SOD, GSH; diminui os níveis de MDA, GSSG, EPO e nitrito; aumenta a expressão de NRF-2, HO-1 e NQO1

5.2.4 Extratos não relatados

No estudo de Almohawe e Alruhaimi (2020) utilizou-se as flores e folhas de *Lavandula dentata*, uma erva aromática, para a produção de um extrato de tipo não especificado pelo autor, além da não realização de análise fitoquímica (Quadro 4). Apesar disto, utilizou-se modelo de indução de asma com OVA em cobaias (*Cavia porcellus*), os quais foram tratados por via oral com a dose de 300 mg/kg de forma concomitante a indução da doença. Sendo assim, o tratamento com tal extrato levou a redução nos níveis de IgE sérico, aumento dos níveis de GSH e SOD e diminuição dos de MDA no tecido pulmonar.

Resultados semelhantes foram relatados por Shakeri *et al.* (2023) que usaram *Allium cepa* para a produção de um extrato obtido a partir do suco do mesmo (Quadro 4). Foram utilizados ratos *Wistar* tratados com concentrações de 0,175, 0,35 e 0,70 mg/mL do extrato, que foi adicionado à água consumida pelo animal, durante o período de sensibilização com OVA.

Neste caso, o tratamento reduziu o número total de leucócitos no sangue, como eosinófilos, neutrófilos e monócitos e a inflamação intersticial pulmonar. Além disso, houve o aumento dos níveis de SOD, CAT e tiol e diminuição dos níveis de NO₂, NO₃ e MDA no LBA.

Quadro 4 - Estudos contendo extratos não relatados que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Tipo de extrato	Produto	Fonte do produto	Compostos ativos encontrados no extrato	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Almohawes; Alruhaimi (2020)	Não relatado	<i>Lavandula dentata</i>	Flores e folhas	Não relatado	Reduz os níveis de IgE sérico; previne a redução dos níveis GSH e SOD; diminui os níveis de MDA
Shakeri et al. (2023)	Não relatado	<i>Allium cepa</i>	Não relatado	Não relatado	Reduciu o total de leucócitos no sangue e inflamação intersticial pulmonar; aumentou os níveis de SOD, CAT e tiol; diminuiu os níveis de NO ₂ , NO ₃ e MDA

5.2.5 Compostos isolados

Ci *et al.* (2015) exploraram os potenciais efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do esculentosídio A (EsA), uma saponina isolada da raiz da erva chinesa *Phytolacca esculenta* (Quadro 5). Os autores observaram em cultura de células da linhagem A549, uma linha celular epitelial de adenocarcinoma pulmonar humano, o aumento translocação de Nrf-2 e a expressão da HO-1, indicando assim que o estresse oxidativo pode ser atenuado por meio da ativação da via Nrf-2/HO-1.

O estudo se seguiu com a utilização de um modelo de asma induzido por OVA em camundongos, em que os animais foram tratados com 15 mg/kg/dia do EsA por via intraperitoneal para avaliação da sua ação preventiva. Sendo assim, o EsA diminuiu a expressão de eotaxina no pulmões e os níveis de EROs e leucócitos no LBA, especialmente eosinófilos e, em uma menor quantidade, de neutrófilos; reduziu a infiltração celular nas vias aéreas, as concentrações de IL-4, IL-5 e IL-13 no LBA e os níveis séricos de IgE; aumentou a capacidade antioxidante, a partir de maiores níveis de GSH, SOD e CAT; promoveu o aumento da expressão de mRNA de enzimas antioxidantes reguladas por Nrf-2, sendo elas a HO-1, NQO-1 e GST no tecido pulmonar.

Chauhan *et al.* (2018) resolveram investigar os efeitos da curcumina derivada da *Curcuma longa* (açafrão) administrada por via intranasal, principalmente sobre os efeitos de modulação de ativação do NF-κB e da sinalização MAPK (Quadro 5). Para tal, foram utilizados camundongos com asma induzida por OVA, tratados de maneira preventiva com o produto-teste na dose de 5 mg/kg. Os autores demonstraram que o tratamento reduziu significantemente a fosforilação de JNK e ERK e a expressão de p38 e COX-2, portanto, a ativação e expressão do NF-κB no pulmão. Além disso, diminuiu a contagem de células inflamatórias, os níveis de TNF-α e EROs no LBA e os níveis de nitrito no soro.

Utilizando o ácido graxo ômega-3, denominado de ácido alfa-linolênico, produto de ocorrência natural produzido por diversas plantas, como a *Portulaca oleracea*, Boskabady *et al.* (2019) avaliaram suas ações anti-inflamatórias e antioxidantes em modelo de asma induzida por OVA (Quadro 5). Para tal, foram utilizados ratos *Wistar* tratados com ácido alfa-linolênico nas concentrações de 0,2 e 0,4 mg/mL, adicionados à água consumida pelo animal (total de 40 e 80 mg/kg/dia). Observou-se então redução na contagem total de leucócitos, com diminuição das porcentagens de monócitos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos, além de melhora no equilíbrio

oxidante/antioxidante no LBA de ratos sensibilizados, a partir da redução dos níveis de MDA, NO₂ e NO₃ e aumento dos níveis de SOD e CAT.

Inibidores de proteinase têm sido associados a atividades anti-inflamatórias e antioxidantes e podem representar um potencial tratamento terapêutico para asma. Sendo assim, Palmeira *et al.* (2019) objetivaram avaliar um inibidor de tripsina isolado do cotilédone das sementes de *Enterolobium contortisiliquum* (Quadro 5).

Para esse estudo, foram utilizados camundongos desafiados com OVA e tratados com o inibidor de proteinase na dose de 2 mg/kg de peso corporal através de injeções peritoneais por 7 dias após a primeira inalação do alérgeno (dias 22-28 da indução da asma). Observou-se então, a redução do número de eosinófilos, das citocinas IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ e TGF-β, do número de células iNOS e p65-NFκB positivas, além da redução das frações de volume da 8-iso-prostaglandina F_{2α} (8-ISO-PGF_{2α}), envolvida na peroxidação lipídica.

Santana *et al.* (2020) investigaram as ações de dois compostos isolados do extrato de *Nectandra leucanta*, o eugenol (EUG), um derivado fenilpropanoide e do desidrodieugenol (DSD), um derivado dimérico do eugenol, de forma isolada (Quadro 5). Ambos inibiram a liberação de NO e expressão gênica de IL-1β e IL-6 em células RAW 264.7 estimuladas por lipopolissacarídio (LPS), além de promoverem a eliminação de radicais livres do DPPH.

Além disso, o EUG e o DSD foram utilizados em camundongos sensibilizados com OVA e tratados na dose de 10 mg/kg por injeção intraperitoneal durante a indução da asma para avaliação de parâmetros *in vivo*. Ambos os produtos-teste reduziram as concentrações pulmonares de IL-4, IL-13, IL-17 e IL-10 e o número de células inflamatórias, entretanto, apenas o DSD reduziu o número de eosinófilos e neutrófilos nos pulmões (Santana *et al.*, 2020).

Por conseguinte, avaliou-se possíveis vias intracelulares que podiam estar envolvidas no controle da inflamação alérgica: ERK1/2, p38 e JNK, que são componentes da via MAPK, e o sistema anti-inflamatório colinérgico, incluindo JAK2/STAT3/SOCS3. O EUG e o DSD inibiram a via da STAT3/SOCS3, mas apenas o DSD reduziu a fosforilação de JNK, p38 e ERK1/2, sugerindo um efeito superior do mesmo correlacionado esse fato. Além disso, o DSD foi capaz de suprimir a indução pulmonar de VACHT pela OVA, uma nova via associada a asma experimental (Santana *et al.*, 2020).

Diferentemente dos estudos aqui relatados, Ingawale, Mandlik e Patel (2020) (Quadro 5), analisaram as ações de um produto natural isolado em combinação com um glicocorticoide de ação previamente conhecida, visando a redução da dosagem do glicocorticoide convencional por meio da administração da combinação avaliada.

Pra isto, utilizou-se a sarsasapogenina (SG), uma sapogenina obtida de muitas espécies de *Smilax*, como *Smilax ornata*, *S. aspera*, *S. febrífuga*, *S. china*, *S. aristolochiifolia* e *S. officinalis* em combinação com a fluticasona (FC) em modelo experimental padrão de camundongos sensibilizados por OVA e tratados com 25 µg de cada substância por animal, utilizando via intranasal, durante todo período de indução da asma.

Os autores relataram diminuição da contagem total de leucócitos e das porcentagens de neutrófilos, eosinófilos e monócitos no LBA, restauração de marcadores de estresse antioxidante, através da redução dos níveis de mieloperoxidase (MPO), MDA e NO e aumento dos níveis de GSH e SOD no homogenato pulmonar. Ademais, houve redução da inflamação brônquica pulmonar, avaliada por análise histopatológica de amostras pulmonares e, redução dos níveis séricos de TNF- α , IL-12, IL-6, IgE e TXB₂ (tromboxano B₂).

Zhan, Wang e Kong (2021) (Quadro 5), utilizaram a ruscogenina isolada de *Ophiopogon japonicus*, nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg durante todo período de indução da asma com OVA em camundongos. Sendo assim, a ruscogenina apresentou efeito preventivo ao diminuir a inflamação das vias aéreas, os níveis de EROs e o número total de células inflamatórias e de eosinófilos no LBA.

A bromelaína é uma mistura de proteases de cisteína bioativas, naturalmente encontradas no caule de *Ananas comosus* (abacaxi). Entretanto, a mesma apresenta baixa estabilidade no meio gástrico e imunogenicidade associadas ao uso prolongado dificultam seu uso oral e limitam suas aplicações terapêuticas. Dessa forma, Sharma, Gupta, Pandey (2022) observaram a necessidade de explorar uma via alternativa para administração da bromelaína, como a via nasal (Quadro 5).

Neste contexto, os pesquisadores utilizaram a histamina para indução de modelo de broncoespasmo agudo e a OVA para sensibilização e desafio para indução da asma. Em ambos os casos, foram utilizadas cobaias (*Cavia porcellus*) tratadas com 10 mg/kg de uma solução de bromelaína por via nasal. No modelo de utilização da histamina, observou-se redução dos níveis de peroxidação lipídica no pulmão, fígado

e traqueia, além da diminuição na contagem total de leucócitos, de maneira mais específica de linfócitos e neutrófilos nos pulmões.

Já em relação ao modelo de asma induzido por OVA, foi possível reduzir a contagem sérica total de leucócitos, assim como as frações de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos; o infiltrado de células inflamatórias no pulmão; os níveis de IL-6, TNF- α e IgG sérico e no LBA; os níveis de oxidantes, como lipoperoxidase (LPO), MPO, NO, EPO; e restaurar os níveis dos antioxidantes SOD, CAT e GSH (Gupta; Pandey, 2022).

Quadro 5 - Estudos contendo compostos isolados que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Produto	Fonte do produto	Composto ativo	Classe/tipo do composto	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Ci et al. (2015)	Esculentosídeo A	Raiz de <i>Phytolacca esculenta</i>	Esculentosídio A	Saponina	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; ativa a via NrF-2/HO-1; reverte a elevação da eotaxina; diminui a produção de EROs; reduz os níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 no LBA e os de IgE sérico; previne a redução dos níveis de GSH, SOD e CAT; aumenta a expressão de mRNA de HO-1, NQO-1 e GST
Chauhan et al. (2018)	Curcumina	<i>Curcuma longa</i>	Curcumina	Curcuminoide	Diminuiu a contagem de células inflamatórias e os níveis de TNF- α e EROs no LBA; reduziu o nível de nitrito no soro; inibiu a ativação de ERK e JNK; diminuiu a expressão de p38 COX-2 e NF- κ B no pulmão
Boskabady et al. (2019)	Ácido alfa-linolênico	Não relatado	Ácido alfa-linolênico	Ácido graxo	Reduz os níveis de leucócitos no LBA; previne a redução dos níveis CAT, SOD e tiol no LBA; diminui os níveis de MDA, NO ₂ e NO ₃ no LBA; reduz a inflamação intersticial no pulmão
Palmeira et al. (2019)	Inibidor de tripsina de <i>Enterolobium contortisiliquum</i>	Cotilédone das sementes de <i>Enterolobium contortisiliquum</i>	Inibidor de tripsina	Não relatado	Reduciu o número de eosinófilos, IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ , iNOS e células p65-NF κ B-positivas; diminuiu os níveis de 8-ISO-PGF2 α e células positivas para TGF- β

(continua)

(continuação)

Autor e ano	Produto	Fonte do produto	Composto ativo	Classe/tipo do composto	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Santana et al. (2020)	Eugenol e desidrodieugenol	Extrato de <i>Nectandra leucantha</i>	Eugenol e desidrodieugenol	Não relatado	Promove a eliminação de DPPH; reduz a liberação de NO, a expressão de mRNA responsável pela produção de IL-β1 e IL-6 e os níveis pulmonares de IL-4, IL-13, IL-17 e IL-10; inibe a via da STAT3/SOCS3
Ingawale.; Mandlik; Patel (2020)	Sarsasapogenina	Não relatado	Sarsasapogenina	Sapogenina esteroide	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; previne a redução GSH e SOD; diminui os níveis MDA, MPO e NO; reduz os níveis séricos de TNF-α, IL-12, IL-6, TXB ₂ , e IgE
Zhan; Wang; Kong (2021)	<i>Ruscogenina</i>	<i>Ophiopogon japonicus</i>	Não relatado	Não relatado	Reduciu a infiltração inflamatória das vias aéreas e o número de células inflamatórias no LBA; diminuiu os níveis de EROs
Sharma; Gupta; Pandey (2022)	Bromelaína	Caule do <i>Ananas comosus</i>	Não relatado	Proteases	Reduz os níveis de leucócitos, IL-6, TNF-α IgG séricos e no LBA; mitiga a infiltração nos pulmões; diminui os níveis de LPO, MPO, NO, EPO; restaura os níveis SOD, catalase e GSH

5.2.6 Outros produtos naturais

Alguns dos produtos incluídos nesta pesquisa não se enquadram totalmente em nenhum dos tópicos já discutidos, sendo assim, foram alocados juntos e serão discutidos a seguir. A *Crocus sativus* (“açafrão”) apresenta como principais constituintes o safranal e a crocina, que podem ser encontrados como produtos isolados ou estarem presentes no extrato hidrometanólico do açafrão produzido com o estigma da planta. Sabendo disto, Bukhari *et al.* (2015) investigaram as ações anti-inflamatórias e antioxidantes do extrato hidrometanólico e seus principais constituintes isolados (Quadro 6). Sendo assim, o extrato hidrometanólico do açafrão apresentou capacidade de reduzir formação de peroxinitrito e diminuir os níveis de NO e iNOS *in vitro*.

Após este resultado inicial, avaliou-se os efeitos do safranal e da crocina na forma de produtos isolados, entretanto, apenas o safranal apresentou resultados satisfatórios: diminuição da produção de ERO mitocondriais *in vitro*, da infiltração celular das vias aéreas, dos níveis de iNOS e das citocinas inflamatórias IL-5 e IL-13 nos pulmões. Para os experimentos *in vivo* com safranal, utilizou-se um modelo de asma induzida por OVA em camundongos, onde os animais foram tratados com 1 e 10 mg/kg da substância, durante o período de indução da doença.

Sung *et al.* (2017) investigaram os efeitos terapêuticos de um extrato aquoso de *Platycodon grandifloras* enriquecido com o pó de saponina de *Asparagus cochinchinensis* (PGAC), e essa mistura apresentou em sua composição saponinas, flavonoides e outros fenóis (Quadro 6). Utilizou-se o modelo de asma induzida por OVA em camundongos, onde os animais foram tratados por via oral de maneira preventiva com 250 e 500 mg/kg do PGAC.

Sendo assim, o presente estudo mostrou que o uso do PGAC levou a redução dos níveis de leucócitos (eosinófilos e macrófagos) no LBA e a infiltração de células inflamatórias nos pulmões; diminuiu a concentração de IgE sérico e de COX-2 no tecido pulmonar; atenuou a concentração de NO e a expressão de iNOS e COX-2 (células RAW264.7 estimuladas por LPS); diminuiu a expressão gênica de mRNA de IL-13 e IL-4 e promoveu a eliminação de radicais livres DPPH *in vitro*.

Lee *et al.* (2019) utilizaram camundongos para o estabelecimento de um modelo de asma alérgica induzida por ácaros da poeira doméstica do gênero *Deratophagoides pteronyssinus*, a principal fonte de alérgenos internos que podem

ser associados à asma em humanos (Quadro 6). O produto-teste utilizado foi o extrato etanólico obtido do pó seco e moído da raiz da *Platycodon grandiflorum*, denominada *Platycodon radix*, a qual apresenta como compostos ativos o platicosídio E e a platicodina D3, ao quais também foram avaliados de maneira isolada.

O extrato de etanólico de *Platycodon radix* (EEPR) foi administrado por via oral nas doses de 50, 100 ou 200 mg/kg em camundongos de maneira concomitante com a indução da asma através de ácaros (Quadro 6). O EEPR reduziu a inflamação das vias aéreas, os níveis de leucócitos (linfócitos, eosinófilos e neutrófilos) e a expressão das citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17 no LBA; diminuiu o estresse oxidativo do retículo sarcoplasmático (RS) através da diminuição de proteínas relacionadas, como a proteína regulada por glicose 78 (GRP78), a proteína homóloga à C/EBP (CHOP), a enzima exigente de inositol 1 alfa fosforilada (P-IKE1 α) e o fator de iniciação eucariótico 2 alfa fosforilado (P-eIF2 α), os níveis de HNE, EROs e MDA no tecido pulmonar e a sinalização de NF- κ B nos animais, além de manter a proporção GSH/GSSG nos pulmões (Lee *et al.*, 2019).

O EEPR (200 µg/mL) e os produtos isolados platicosídio E e platicodina D3 em forma de mistura (10, 25 ou 50 µg/mL de cada composto) foram avaliados *in vitro*, em cultura de células epiteliais pulmonares (BEAS-2B) tratadas previamente com ácaros da poeira doméstica. Observou-se a regulação negativa da expressão de NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-13, IL-25 e IL-33) e a redução do estresse oxidativo do retículo sarcoplasmático (RS) através da diminuição de proteínas relacionadas (GRP78, CHOP, P-IKE1 α e P-eIF2 α). Além disso, foram capazes de prevenir a redução nos níveis de SOD e PGx e diminuir os níveis de ERO intracelulares, o estresse oxidativo mitocondrial e intracelular e a expressão e os níveis de atividade da proteína NOX4 (NADPH oxidase-4), a qual interage com os ácaros quando há acúmulo de EROs no RE (Lee *et al.*, 2019).

Balkrishna *et al.* (2020) que anteriormente avaliaram as ações do produto denominado “Divya-Swasari-Kwath”, avaliaram um novo produto de nome semelhante “Divya-Swasari-Ras” (DSR), este último preparado por pulverização, para que o pó fosse administrado por via oral nas doses de 135, 400 e 1200 mg/kg em modelo de asma induzida por OVA em camundongos (Quadro 6).

No mais, o DSR apresenta composição (*Glycyrrhiza glabra* L. e *Anacyclus pyrethrifolium* (L.) Lag., *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & LMPerry, *Zingiber officinale* Rosco, *Cinnamomum zeylanicum*, *Pistacia integerrima* J. L. Stewart ex

Brandis, *Cressa cretica* (L.), *Piper nigrum* (L.), *Piperlongum* (L.), cinzas de conchas de ostra perlífera, conchas de cauri, de mica e de gesso, todos calcinados e processados com ervas) e compostos ativos (glicirrizina, piperina, eugenol, 6-gingerol, cálcio e os ácidos gálico e cinâmico) que diferem do produto inicialmente relatado. Sendo assim, o tratamento com DSR levou a redução dos níveis de células inflamatórias (linfócitos e eosinófilos) no LBA e da infiltração nos pulmões; diminuição da expressão de mRNA responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-33, IL6, IL-1 β e IFN- γ) nos pulmões e dos níveis de citocinas no LBA (IL-6, IL-1 β e TNF- α); preveniu a redução dos níveis de antioxidantes (CAT, GPx, SOD, GSH) e reduziu os níveis dos oxidantes (MDA, GSSG, EPO e nitrito), sendo esses efeitos semelhantes aos apresentados por DSK.

Mousa *et al.* (2021) utilizaram o óleo essencial de tomilho extraído de *Thymus vulgaris* em modelo de asma alérgica induzida por OVA em coelhos tratados de forma preventiva na dose de 0,25 mL/kg/dia por meio de sonda orogástrica (Quadro 6). Como resultados, foi demonstrada uma redução no infiltrado de células inflamatórias nos pulmões, especialmente eosinófilos, da imunoexpressão citoplasmática da eotaxina-1 ao redor do lúmen bronquiolar, dos níveis séricos de TSLP, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IgE total e eotaxina-1 e das EROs de 2',7'-diclorofluorescina diacetato (DCFDA) nos tecidos pulmonares.

As infusões são usadas há muito tempo na medicina tradicional e pode ser definida como um método simples de extração de componentes voláteis, onde o material fica imerso em água quente por um período de tempo (Etheridge; Derbyshire, 2019; Fotsing *et al.*, 2022). Sabendo disto, Mfengu *et al.* (2021) investigaram os efeitos da infusão das folhas de *Lippia javanica* (limão), o qual apresentou uma diversidade de compostos fenólicos, como o siringaldeído e os ácidos siríngico, protocatecúico, ácido p-cumárico, cafeico, vanílico, transcinâmico, gálico e ferúlico (Quadro 6).

Em consequência ao tratamento com *L. javanica* em ratos *Wistar* nas doses de 50 e 100 mg/kg da infusão de maneira concomitante à indução da asma com OVA, obteve-se uma redução na contagem total de leucócitos, bem como de eosinófilos, linfócitos e neutrófilos no LBA; inibição da resposta imune mediada por Th2, através da diminuição sérica de IgE e das citocinas inflamatórias IL-4, IL-5, IL-13 e TNF- α ; redução dos níveis de MDA e NO e elevação dos níveis de a SOD e GSH no LBA; e atenuação da infiltração pulmonar de células inflamatórias.

Shaban *et al.* (2022) utilizaram a mistura de diferentes partes do óleo de semente de romã extraído de *Punica granatum* L. e cera de abelha neste estudo (Quadro 6). De maneira que, a partir, do óleo da romã fez-se a extração de suas frações saponificável (Sap) e insaponificável (UnSap). Por conseguinte, com essas frações foram produzidos dois organogéis (Orgs), formulados com a fração Sap (Org1) ou UnSap (Org2) em adição a cera de abelha (CA). Tais organogéis, são formulações semissólidas, preparadas para aplicação tópica no tórax do modelo animal experimental de ratos com asma induzida por OVA.

Inicialmente foram avaliados a presença de fitoquímicos e os resultados mostraram que os extratos de romã estudados e a CA contêm quantidades de compostos fenólicos como flavonoides e taninos e triterpenoides. Entretanto, a fração Sap apresentou um maior teor desses componentes em detrimento a fração UnSap e a CA. Uma análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) demonstrou a presença de compostos fenólicos em Org1, como os ácidos vanílico, cinâmico, 4,3-indul butil acético e naftil acético. Já Org2 apresentou os ácidos protocateuico cinâmico, 4,3-indul butil acético, naftil acético, bem como cumarina.

O estudo se seguiu pela avaliação anti-inflamatória e antioxidante dos produtos obtidos, sendo assim, foi possível observar que a fração Sap apresentou maior capacidade antioxidante total (TAC), sendo assim Org1 teve atividade mais alta que Org2, bem como TAC sinérgico, poder redutor férrico e atividades de eliminação de radicais de NO *in vitro*; o LPS foi utilizado para indução de inflamação *in vitro* e foi observada a redução da expressão gênica de IL-6, IL-8, CXCR1, e CXCR2 e os níveis de TNF- α e NO, entretanto, Org1 apresentou melhor eficiência na redução desses mediadores, quando comparado com Org2.

Sendo assim, Org1 foi escolhido para avaliações *in vivo*, demonstrando uma diminuição dos níveis de EROs e TBARS (substância reativa ao ácido tiobarbitúrico) e aumento de GPX, SOD e GR nos pulmões; diminuição do infiltrado de células inflamatórias no pulmão; e regulação negativa da expressão gênica de IL-13, catenina, WNT e AKT (proteína quinase B), que estão envolvidos na inflamação e desenvolvimento de fibrose pulmonar e câncer, bem como a patogênese do remodelamento das vias aéreas na asma.

Por fim, Alyami *et al.* (2024) utilizaram *Ruta graveolens* para obter seu extrato metanólico total (EMTRG), onde foram encontrados 58 metabólitos, dentre os quais estão alcaloides, flavonoides, cumarinas e ácidos fenólicos (Quadro 6). Além disso,

foram preparados frações de hexano, acetato de etila, butanol e metanol do extrato, e realizada a produção posterior de uma dispersão nano-cubossômica.

O extrato metanólico de *Ruta graveolens* e suas frações atenuou os níveis de expressão de IL-17, TGF-β, IL-4 e aumentou os de IFN-γ em células BEAS-2B tratadas com LPS *in vitro*. Entretanto, a atividade anti-inflamatória mais significativa foi do EMTRG, sendo assim, o estudo sucedeu-se a partir do seu uso na produção de uma dispersão nano-cubossômica, forma comum de melhora na biodisponibilidade de um medicamento, levando ao aumento da eficácia farmacológica e/ou redução concomitante na dose necessária.

A dispersão nano-cubossômica preparada a partir do EMTRG, em modelo asmático induzido por OVA em ratos *Wistar* tratados nas doses de 100 e 200 mg/kg por via oral durante a indução da doença, apresentou como resultados no LBA a redução dos níveis de MDA e aumento dos níveis de SOD; redução na expressão de IL-17, TGF-β, IL4 e IgE; aumento na expressão de IFN-γ e redução do infiltrado inflamatório pulmonar.

Quadro 6 - Estudos contendo outros produtos naturais que apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante na asma.

Autor e ano	Produto	Forma do produto	Fonte do produto	Composto ativo	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Bukhari <i>et al.</i> (2015)	<i>Crocus sativus</i> , safranal e crocina	Extrato hidrometanólico e compostos isolados, respectivamente	Estigma	Safranal e crocina	Diminui os níveis de NO, iNOS e a geração de íons peroxinitrito <i>in vitro</i> ; reduziu a infiltração nos pulmões, a produção de iNOS e de IL-5 e IL-13
Sung <i>et al.</i> (2017)	<i>Asparagus cochinchinensis</i> e <i>Platycodon grandifloras</i>	Pó e extrato aquoso, respectivamente	Raízes de <i>Asparagus cochinchinensis</i> e não relatado, respectivamente	Não relatado	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; reduz os níveis IgE sérico e os de COX-2 no tecido pulmonar; diminui a expressão gênica de mRNA de IL-13 e IL-4; promove a eliminação de DPPH; atenua os níveis de concentração de NO e de expressão de iNOS e COX-2
Lee <i>et al.</i> (2019)	<i>Platycodon Radix</i> , Platicosídio E e platicodina D3	Extrato etanólico e compostos isolados, respectivamente	Pó seco e moído da raiz de <i>Platycodon grandiflorum</i>	Platicosídio E e platicodina D3	Reduz os níveis de leucócitos e de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17 no LBA, o estresse oxidativo do RS, os níveis de 4-hidroxinonenal, EROs, MDA e a inflamação pulmonar, controla a sinalização de NF-κB e mantém a proporção GSH/GSSG; <i>in vitro</i> regula negativamente a expressão de NF-κB, IL-4, IL-13, IL-25 e IL-33, reduz o estresse oxidativo do RS, mitocondrial e intracelular, os níveis de ERRO, a expressão e os níveis de atividade da NOX4; e preveniu a redução dos níveis de SOD e GPx

(continua)

(continuação)

Autor e ano	Produto	Forma do produto	Fonte do produto	Composto ativo	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Balkrishna et al. (2020)	Divya-Swasari-Ras	Pó	Raiz de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. e <i>Anacyclus pyrethrum</i> (L.) Lag.; Botão de <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & LMPerry; Rizoma de <i>Zingiber officinale</i> Rosco; Casca da <i>Cinnamomum zeylanicum</i> ; Galhas de <i>Pistacia integerrima</i> J. L. Stewart ex Brandis; Fruta de <i>Cressa cretica</i> (L.) e <i>Piper nigrum</i> (L.), <i>Piperlongum</i> (L.); Cinzas de conchas de ostra perlífera, conchas de cauri, de mica e de gesso, todos calcinados e processados com ervas	Glicirrizina, piperina, eugenol, 6-gingerol, cálcio e os ácidos gálico e cinâmico,	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; suprime a expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias e reduz seus níveis no LBA; previne a redução dos níveis CAT, GPx, SOD, GSH; diminui os níveis de MDA, GSSG, EPO e nitrito
Mousa et al. (2021)	<i>Thymus vulgaris</i>	Óleo essencial	Não relatado	Não relatado	Reduz a infiltração de células inflamatórias nos pulmões, a imunoexpressão citoplasmática da eotaxina-1, os níveis séricos de e TSLP, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IgE total e eotaxina-1 e as EROs

(continua)

(continuação)

Autor e ano	Produto	Forma do produto	Fonte do produto	Composto ativo	Mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes
Mfengu <i>et al.</i> (2021)	<i>Lippia javanica</i>	Infusão	Folhas	Siringaldeído e os ácidos siríngico, protocatecúlico, ácido p-cumárico, cafeíco, vanílico, transcinâmico, gálico e ferúlico	Reduz os níveis de leucócitos no LBA e a infiltração nos pulmões; diminui os níveis séricos de IgE, IL-4, IL-5, IL-13 e TNF- α ; reduziu os níveis de MDA e NO; aumentou a SOD e GSH
Shaban <i>et al.</i> (2022)	Óleo de semente de romã (frações saponificável e insaponificável) e cera de abelha	Mistura	Sementes de <i>Punica granatum</i> L.	Ácidos vanílico, cinâmico, 4,3-indul butil acético, naftil acético, protocateuico e cumarina	Apresentou capacidade antioxidante atrelada a capacidade de redução férrea e eficiência na eliminação de radicais de NO; reduziu a expressão gênica de IL-6, IL-8, CXCR1, e CXCR2 e os níveis de TNF- α e NO
Alyami <i>et al.</i> (2024)	<i>Ruta graveolens</i>	Extrato metanólico; frações hexânica, acetato de etila, butanólica e metanólica; dispersão nanocubossômica	Partes aéreas e as folhas e ramos jovens do caule	Foram encontrados 58 metabólitos	Diminuiu a expressão e os níveis no LBA de IL-17, TGF- β e IL-4; aumentou a expressão de IFN- γ ; reduziu IgE no LBA; reduziu os níveis de MDA e aumentou os de SOD; diminuiu a infiltração pulmonar

6 Conclusões

Diante do exposto, demonstrou-se uma maior recorrência dos ácidos cinâmico, gálico, cafeico, vanílico, clorogênico e protocatecúlico, entre os compostos ativos presentes nos produtos naturais citados. Esses compostos demonstraram-se potencialmente associados às ações anti-inflamatórias e à redução do estresse oxidativo, conforme discutido ao longo deste trabalho, reforçando sua relevância no desenvolvimento de alternativas terapêuticas baseadas em produtos naturais.

Dessa maneira, pode-se concluir que os produtos naturais enquadrados na presente revisão apresentaram efeitos preventivos ou de reversão dos efeitos inflamatórios e de estresse oxidativo presentes na patogênese da asma. Sendo assim, tais produtos demostram um potencial papel no tratamento da asma. Logo, este trabalho contribui no direcionamento para o desenvolvimento de novos tratamentos para asma, sendo capaz de agir como material de consulta para pesquisadores da área.

Referências

- ADIL, M. et al. Sodium arsenite-induced myocardial bruise in rats: ameliorative effect of naringin via tgf-β/smad and nrf/ho pathways. **Chemico-Biological Interactions**, v. 253, p. 66-77, 2016.
- ALBANO, G. D. et al. Overview of the mechanisms of oxidative stress: impact in inflammation of the airway diseases. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, p. 2237, 2022.
- ALMOHAWES, Z. N.; ALRUHAIMI, H. S. Effect of *Lavandula dentata* extract on ovalbumin-induced asthma in male guinea Pigs. **Brazilian Journal of Biology**, v. 80, n. 1, p. 87–96, 2020.
- ALQAHTANI, T. et al. Pharmacological validation for the folklore use of *ipomoea nil* against asthma: in vivo and in vitro evaluation. **Molecules**, v. 27, n. 14, p. 4653–4653, 2022.
- AN, S.; TANG, D. D. Airway smooth muscle and asthma. **Cells**, v. 12, n. 6, p. 882, 2023.
- ALYAMI, M. H et al. Preparation and in vivo evaluation of nano sized cubosomal dispersion loaded with *Ruta graveolens* extracts as a novel approach to reduce asthma-mediated lung inflammation. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 32, n. 3, p. 101968–101968, 2024.
- ARJUNAN, A.; RAJAN, R. Noise and brain. **Physiology & Behavior**, v. 227, p. 113136, 2020.
- ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.
- AZMAN, S. et al. Traditional medicinal plants conferring protection against ovalbumin-induced asthma in experimental animals: a review. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 14, p. 641, 2021.
- BAI, D. et al. Eupatilin suppresses ova-induced asthma by inhibiting NF-κB and MAPK and activating Nrf2 signaling pathways in mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1582–1582, 2022.
- BAI, Y.; EDELMANN, M.; SANDERSON, M. J. The contribution of inositol 1,4,5-trisphosphate and ryanodine receptors to agonist-induced Ca²⁺ signaling of airway smooth muscle cells. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 297, n. 2, p. L347–L361, 2009.
- BALKRISHNA, A. et al. Calcio-herbal formulation, *Divya-Swasari-Ras*, alleviates chronic inflammation and suppresses airway remodelling in mouse model of allergic asthma by modulating pro-inflammatory cytokine response. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110063, 2020.
- BALKRISHNA, A. et al. Herbal decoction *Divya-Swasari-Kwath* attenuates airway inflammation and remodeling through Nrf-2 mediated antioxidant lung defense in mouse model of allergic asthma. **Phytomedicine**, v. 78, p. 153295, 2020.

- BELVISI, M. G.; STRETTON, D.; BARNES, P. J. Nitric oxide as an endogenous modulator of cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways. **European Journal of Pharmacology**, v. 198, n. 2-3, p. 219-221, 1991.
- BERG, M. P. M. V. D.; MEURS, H.; GOSENS, R. Targeting arginase and nitric oxide metabolism in chronic airway diseases and their co-morbidities. **Current Opinion In Pharmacology**, v. 40, p. 126-133, 2018.
- BERRIDGE, M. J. Module 2: cell signalling pathways. **Cell Signalling Biology**, v. 6, p. csb0001002, 2014.
- BEZERRA, F. S. et al. Oxidative stress and inflammation in acute and chronic lung injuries. **Antioxidants**, v. 12, n. 3, p. 548–548, 2023.
- BILLINGTON, C. K. et al. cAMP regulation of airway smooth muscle function. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 112–120, 2013.
- BOLTON, T B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. **Physiological Reviews**, v. 59, n. 3, p. 606–718, 1979.
- BONAM, S. R.; PARTIDOS, C. D.; HALMUTHUR, S. K. M.; MULLER, S. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 38, n. 9, p. 771-793, 2017.
- BOURDIN, A. et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 12, n. 4, p. 809-823, 2024.
- BOKHARI, J.; KHAN, M. R. Evaluation of anti-asthmatic and antioxidant potential of *Boerhavia procumbens* in toluene diisocyanate (TDI) treated rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 172, p. 377–385, 2015.
- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma**. Brasília-DF, 2021.
- BOSKABADY, M. H. et al. Alpha-linolenic acid ameliorates bronchial asthma features in ovalbumin-sensitized rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 1089-1099, 2019.
- BOSKABADY, M. H. et al. Hydro-ethanolic extract of *Portulaca Oleracea* ameliorates total and differential WBC, lung pathology and oxidative biomarkers in asthmatic rats. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 4, p. 1947–1958, 2019.
- BOSKABADY, M. H. et al. The extract of *Zataria multiflora* affect tracheal responsiveness, serum levels of NO, nitrite, PLA2, TP and histamine in sensitized guinea pigs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, p. 301–308, 2014.

-
- BROWN, M. J. M.; BACHMAN, S. P.; LUGHADHA, E. N. Three in four undescribed plant species are threatened with extinction. **New Phytologist**, v. 240, n. 4, p. 1340-1344, 2023.
- BROZOVICH, F.V. et al. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 476–532, 2016.
- BUKHARI, S. I. et al. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 4, p. 617–627, 2015.
- CAMORETTI-MERCADO, B.; LOCKEY, R. F. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 6, p. 1983-1995, 2021.
- CAÑAS, J. A. et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 48, n. 9, p. 1173-1185, 2018.
- CANNING, B. J. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 3, p. 971-985, 2006.
- CANNING, B. J.; FISCHER, A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. **Respiration Physiology**, v. 125, n. 1-2, p. 113-127, 2001.
- CHAUHAN, P. S. et al. Intranasal curcumin regulates chronic asthma in mice by modulating NF-κB activation and MAPK signaling. **Phytomedicine**, v. 51, p. 29-38, 2018.
- CI, X. et al. Esculetoside A attenuates allergic airway inflammation via activation of the Nrf-2 pathway. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 167, n. 4, p. 280–290, 2015.
- COLEBATCH, H. J. H.; HALMAGYI, D. F. J. Effect of vagotomy and vagal stimulation on lung mechanics and circulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 18, n. 5, p. 881-887, 1963.
- CUI, J. et al. Bu-Shen-Yi-Qi formula ameliorates airway remodeling in murine chronic asthma by modulating airway inflammation and oxidative stress in the lung. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108694, 2019.
- DOUGHERTY, R. H. et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 5, p. 1046-1053.e8, 2010.
- DU, X. et al. Research progress in the mechanism of calcium ion on contraction and relaxation of airway smooth muscle cells. **Journal of Receptor and Signal Transduction Research**, v. 41, n. 2, p. 117–122, 2021.

- DUAN, X. *et al.* Acute arsenic exposure induces inflammatory responses and CD4+ T cell subpopulations differentiation in spleen and thymus with the involvement of MAPK, NF- κ B, and Nrf2. **Molecular Immunology**, v. 81, p. 160–172, 2017.
- EFTEKHAR, N. *et al.* *Ocimum basilicum* affects tracheal responsiveness, lung inflammatory cells and oxidant–antioxidant biomarkers in sensitized rats. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 3, p. 286–294, 2018.
- EKIERT, H. M.; SZOPA, A. Biological activities of natural products. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5769, 2020.
- ESCAMILLA-GIL, J. M.; FERNANDEZ-NIETO, M.; ACEVEDO, N. Understanding the cellular sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. **BioMed Research International**, v. 2022, n. 2022, p. e5753524, 2022.
- ETHERIDGE, C. J.; DERBYSHIRE, E. Herbal infusions and health. **Nutrition & Food Science**, v. 50, n. 5, p. 969-985, 2019.
- FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57-65, 2015.
- FEDERICO, A. *et al.* Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 322, n. 1-2, p. 254–262, 2012.
- FERREIRA, S. R. D. *Hibiscus sabdariffa* L. previne alterações na composição corporal e na função e reatividade das vias aéreas de ratos submetidos a um modelo de asma exacerbada pela obesidade: determinação do mecanismo de ação. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2022.
- FIGUEIREDO, I. A. D. *et al.* A review of the pathophysiology and the role of ion channels on bronchial asthma. **Frontiers In Pharmacology**, v. 14, p. 1236550, 2023.
- FORMAN, H. J.; MAIORINO, M.; URSPINI, F. Signaling functions of reactive oxygen species. **Biochemistry**, v. 49, n. 5, p. 835–842, 2010.
- FOTSING, Y. S. F. *et al.* Extraction of bioactive compounds from medicinal plants and herbs. **Natural Medicinal Plants**, 2022.
- GANS, M. D.; GAVRILOVA, T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 36, n. 36, p. 118–127, 2020.
- GAO, Y. *et al.* The roles of SOCS3 and STAT3 in bacterial infection and inflammatory diseases. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 88, n. 6, p. 12727. 2018.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024.

-
-
- GOULD, H. J.; SUTTON, B. J. IgE in allergy and asthma today. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 3, p. 205–217, 2008.
- GUL, H. et al. Novel insights into the anti-asthmatic effect of *Raphanus sativus* L. (Raphani Semen): Targeting immune cells, inflammatory pathways and oxidative stress markers. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 325, p. 117851–117851, 2024.
- HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. The basic immunology of asthma. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1469–1485, 2021.
- HASNAIN, S. et al. Emerging status of asthma, allergic rhinitis and eczema in the middle east. **Journal of Disease and Global Health**, v. 7, n. 3, p. 128–136, 2016.
- HOFFMAN, S. et al. Thiol redox chemistry: role of protein cysteine oxidation and altered redox homeostasis in allergic inflammation and asthma. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 116, n. 6, p. 884–892, 2015.
- HOLGUIN, F.; FITZPATRICK, A. Obesity, asthma, and oxidative stress. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 3, p. 754–759, 2010.
- HOLMSTRÖM, K. M.; FINKEL, T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 6, p. 411–421, 2014.
- HUANG, J. et al. Demethylzeylasterol (T-96) alleviates allergic asthma via inhibiting MAPK/ERK and NF-κB pathway. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 185, n. 7, p. 631–640, 2024.
- HUANG, J.; PANSARE, M. New treatments for asthma. **Immunology and Allergy Clinics**, v. 41, n. 4, p. 555–569, 2021.
- HUGUETTE, C. et al. Ryanodine receptor sensitization results in abnormal calcium signaling in airway smooth muscle cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 53, n. 5, p. 703–711, 2015.
- INGAWALE, D. K.; MANDLIK, S. K.; PATEL, S. S. Combination of Sarsasapogenin and Fluticasone attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse asthma model. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 42, n. 2, p. 128–137, 2020.
- JEONG, J.-J. et al. Mangiferin ameliorates colitis by inhibiting IRAK1 phosphorylation in NF-κB and MAPK pathways. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 652–661, 2014.
- JONES, T. L; NEVILLE, D. M.; CHAUHAN, A. J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. **Clinical Medicine**, v. 18, n. Suppl 2, p. s36–s40, 2018.
- KANDA, A. et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: Is their role beneficial,

- detrimental, regulator, or bystander? **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 1, p. 20-30, 2020.
- KANDHARE, A. D. et al. Ameliorative effect of ferulic acid against acetic acid induced ulcerative colitis: role of HO-1 and Nrf2. **Pharmacologia**, v. 7, n. 2, p. 114-124, 2016.
- KAPLAN, A. G. et al. Diagnosis of asthma in adults. **Canadian Medical Association Journal**, v. 181, n. 10, p. E210–E220, 2009.
- KIM, J.W. et al. Green tea extract suppresses airway inflammation via oxidative stress-driven MAPKs/MMP-9 signaling in asthmatic mice and human airway epithelial cells. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1362404, 2024.
- KIM, Y. et al. Acute oral toxicity of *Insampaedok-san*, a traditional herbal formula, in rats and its protective effects against ovalbumin-induced asthma via anti-inflammatory and antioxidant properties. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 365, 2014.
- KISTEMAKER, L. E. M.; PRAKASH, Y. S. Airway innervation and plasticity in asthma. **Physiology**, v. 34, n. 4, p. 283-298, 2019.
- KNOT, H. J.; BRAYDEN, J. E.; NELSON, M. T. Calcium channels and potassium channels. **Biochemistry Of Smooth Muscle Contraction**, p. 203-219, 1996.
- KO, W. et al. Inhibitory effects of alternaramide on inflammatory mediator expression through TLR4-MyD88-mediated inhibition of NF-κB and MAPK pathway signaling in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 and BV2 cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 244, p. 16–26, 2016.
- LAM, M.; LAMANNA, E.; BOURKE, J. E. Regulation of airway smooth muscle contraction in health and disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1124, p. 381–422, 2019.
- LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H.; FAHY, J. V. The Cytokines of asthma. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 975–991, 2019.
- LATIFA K.; PABELICK, C.M. Airway smooth muscle in contractility and remodeling of asthma: potential drug target mechanisms. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 27, n. 1, p. 19–29, 2023.
- LEE, H-Y. et al. Platycodi Radix and its active compounds ameliorate against house dust mite-induced allergic airway inflammation and ER stress and ROS by enhancing anti-oxidation. **Food And Chemical Toxicology**, v. 123, n. 99, p. 412-423, 2019.
- LI, J.; ZHANG, B. Apigenin protects ovalbumin-induced asthma through the regulation of Th17 cells. **Fitoterapia**, v. 91, p. 298-304, 2013.
- LOMMATZSCH, M.; BUHL, R.; KORN, S. The treatment of mild and moderate asthma in adults. **Deutsches Aerzteblatt Online**, v. 117, n. 25, p. 434-444, 2020.

-
- LUIS, E. H.; ALMEIDA, M. M.; YANES, M. P. Asthma—Genomic Advances Toward Risk Prediction. **Clinics In Chest Medicine**, v. 45, n. 3, p. 599-610, 2024.
- LUTZ, W.; SULKOWSKI, W. J. Vagus nerve participates in regulation of the airways: inflammatory response and hyperreactivity induced by occupational asthmogens. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 17, n. 4, p. 417-431, 2004.
- MARONE, G. et al The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. **Frontiers In Pharmacology**, v. 10, p. 1387, 2019.
- MARUTHAMUTHU, V. et al. *Myxopyrum serratulum* ameliorates airway inflammation in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and OVA-induced murine model of allergic asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 255, p. 112369, 2020.
- MFENGU, M. O. M. et al. *Lippia javanica* (Zumbani) herbal tea infusion attenuates allergic airway inflammation via inhibition of Th2 cell activation and suppression of oxidative stress. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, n. 1, p. 192 2021.
- MICHAELLODES, C. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 85, p. 101026, 2022.
- MICHAELLODES, C. et al. Transforming growth factor- β and nuclear factor E2-related factor 2 regulate antioxidant responses in airway smooth muscle cells: role in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 8, p. 894-903, 2011.
- MIMS, J. W. Asthma: Definitions and pathophysiology. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 5, n. S1, p. S2–S6, 2015.
- MISHRA, V.; BANGA, J.; SILVEYRA, P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 181, n. 181, p. 169–182, 2018.
- MITAMURA, Y. et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. **Allergy**, v. 73, n. 9, p. 1881–1891, 2018.
- MOUSA, A. M. et al. Thyme oil alleviates ova-induced bronchial asthma through modulating Th2 cytokines, IgE, TSLP and ROS. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111726, 2021.
- MUKHERJEE, A. A. et al. Ameliorative effects of Artemisia pallens in a murine model of ovalbumin-induced allergic asthma via modulation of biochemical perturbations. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 94, p. 880–889, 2017.
- MURTHY, K. S. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. **Annual Review of Physiology**, v. 68, n. 1, p. 345–374, 2006.

- NAKAGOME, K.; NAGATA, M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. **Biomolecules**, v. 14, n. 5, p. 546, 2024.
- NARAYANAN, D.; ADEBIYI, A.; JAGGAR, J. H. Inositol trisphosphate receptors in smooth muscle cells. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2190–H2210, 2012.
- NGUYEN, H.; NASIR, M. Management of chronic asthma in adults. **Medical Clinics Of North America**, v. 108, n. 4, p. 629-640, 2024.
- NGUYEN, T.; NIOI, P.; PICKETT, C. B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 20, p. 13291-13295, 2009.
- NIKOLSKII, A. A. *et al.* Role of STAT3 Transcription factor in pathogenesis of bronchial asthma. **Biochemistry (Moscow)**, v. 86, n. 11, p.1489-1501, 2021.
- NURMAGAMBETOV, T.; KUWAHARA, R.; GARBE, P. The economic burden of asthma in the United States, 2008–2013. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 3, p. 348–356, 2018.
- OUEDRAOGO, N.; ROUX, E. Physiology of airway smooth muscle contraction: an overview. **Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine**, v. 4, n. 2, p. 1000221, 2014.
- PACKARD, K. A.; KHAN, M. M. Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance. **International Immunopharmacology**, v. 3, n. 7, p. 909-920, 2003.
- PALMEIRA, A. *et al.* A plant proteinase inhibitor from *Enterolobium contortisiliquum* attenuates airway hyperresponsiveness, inflammation and remodeling in a mouse model of asthma. **Histology and Histopathology**, v. 34, n. 5, p. 537–552, 2019.
- PAOLIELLO-PASCHOALAT, A. B.; OLIVEIRA, S. H. P.; CUNHA, F. Q. Interleukin 4 induces the expression of inducible nitric oxide synthase in eosinophils. **Cytokine**, v. 30, n. 3, p. 116-124, 2005.
- PAPLIŃSKA, M. *et al.* Expression of eotaxins in the material from nasal brushing in asthma, allergic rhinitis and COPD patients. **Cytokine**, v. 60, n. 2, p. 393-399, 2012.
- PELAIA, C. *et al.* Interleukins 4 and 13 in Asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 851940, 2022.
- PELAIA, G. *et al.* Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. **Respiratory Medicine**, v. 102, n. 8, p. 1173-1181, 2008.
- PAVÓN-ROMERO, G. F. *et al.* Neuroimmune Pathophysiology in Asthma. **Frontiers In Cell and Developmental Biology**, v. 9, n. 13, p. 66353513, 2021.

- PERA, T.; PENN, R. B. Bronchoprotection and bronchorelaxation in asthma: New targets, and new ways to target the old ones. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 164, p. 82–96, 2016.
- PETERS, M. C. et al. A transcriptomic method to determine airway immune dysfunction in T2-high and T2-low asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n. 4, p. 465-477, 2019.
- PINHEIRO, N. M. et al. Effects of VACHT reduction and α 7nAChR stimulation by PNU-282987 in lung inflammation in a model of chronic allergic airway inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v. 882, p. 173239, 2020.
- PIZZICHINI, M. M. M. et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, p. 20190307, 2020.
- POPOVIĆ-GRLE, S. et al. Biomarkers in different asthma phenotypes. **Genes**, v. 12, n. 6, p. 801, 2021.
- PRADO, V. F. et al. Mice deficient for the vesicular acetylcholine transporter are myasthenic and have deficits in object and social recognition. **Neuron**, v. 51, n. 5, p. 601-612, 2006.
- RAHAL, A. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: **The Interplay, BioMed Research International**, v. 2014, n. 2014, p. 1–19, 2014.
- RANGASAMY, T. et al. Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to severe airway inflammation and asthma in mice. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 202, n. 1, p. 47-59, 2005.
- REDDEL, H. K. et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 - Executive summary and rationale for key changes. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 1, p. 2102730, 2022.
- REDHU, N. S.; GOUNNI, A. S. The high affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) expression and function in airway smooth muscle. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 86-94, 2013.
- REMBOLD, C. M. Electromechanical and pharmacomechanical coupling. **Biochemistry of Smooth Muscle Contraction**, p. 227-239, 1996.
- RICCIARDOLO, F. L. M. et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. **Physiological Reviews**, v. 84, n. 3, p. 731–765, 2004.
- ROBINSON, D. S. et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. **The New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 5, p. 298–304, 1992.
- RUPANI, H. et al. Recent insights into the management of inflammation in asthma. **Journal of Inflammation Research**, v. 14, p. 4371–4397, 2021.

- RUSSKAMP, D. *et al.* IL -4 receptor α blockade prevents sensitization and alters acute and long-lasting effects of allergen-specific immunotherapy of murine allergic asthma. **Allergy**, v. 74, n. 8, p. 549-1560, 2019.
- SAHINER, U. M. *et al.* Oxidative stress in asthma. **World Allergy Organization Journal**, v. 4, n. 10, p. 151–158, 2011.
- SAHINER, U. M. *et al.* Oxidative stress in asthma: part of the puzzle. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 29, n. 8, p. 789–800, 2018.
- SANDERS, K. M. Invited Review: Mechanisms of calcium handling in smooth muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 3, p. 1438–1449, 2001.
- SANTANA, F. P.R. *et al.* Dehydrodieugenol improved lung inflammation in an asthma model by inhibiting the STAT3/SOCS3 and MAPK pathways. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114175, 2020.
- SANTANA, F. P. R. *et al.* Inhibition of MAPK and STAT3-SOCS3 by sakuranetin attenuated chronic allergic airway inflammation in mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, p. 1-14, 2019.
- SAUNDERS, R. M. *et al.* Stressed out - The role of oxidative stress in airway smooth muscle dysfunction in asthma and COPD. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 185, p. 97-119, 2022.
- SCHOETTLER, N.; STREK, M. E. Recent advances in severe asthma. **Chest**, v. 157, n. 3, p. 516-528, 2019.
- SCHRADER, M.; FAHIMI, H.D. Peroxisomes and oxidative stress, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*, v. 1763, n. 12, p. 1755–1766, 2006.
- SHABAN, N. Z *et al.* Inhibition of oxidative stress, IL-13, and WNT/β-catenin in ovalbumin-sensitized rats by a novel organogel of *Punica granatum* seed oil saponifiable fraction. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 154, p. 113667–113667, 2022.
- SHAKERI, F. *et al.* Effect of *Allium cepa* extract on total and differential WBC, TP level, oxidant and antioxidant biomarkers, and lung pathology in ovalbumin-sensitized rats. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 51, n. 3, p. 153–162, 2023.
- SHARMA, M.; GUPTA, N.; PANDEY, E. Implications of nasal delivery of bromelain on its pharmacokinetics, tissue distribution and pharmacodynamic profile—A preclinical study. **PLOS ONE**, v. 17, n. 11, p. e0277849, 2022.
- SHIEH, Y.-H. *et al.* Zerumbone enhances the Th1 response and ameliorates ovalbumin-induced Th2 responses and airway inflammation in mice. **International Immunopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 383-391, 2015.

- SIES, H. Glutathione and its role in cellular functions, **Free Radical Biology & Medicine**, v. 27, n. 9-10, p. 916–21, 1999.
- SIES, H. *et al.* Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 7, p. 499–515, 2022.
- SINGH, A. *et al.* Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1583, 2019.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.** Asma, 2024. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-asma/>.
- SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin ii: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 4, p. 1325–1358, 2003.
- SUNG, J-E. *et al.* Saponin-enriched extract of *Asparagus cochinchinensis* alleviates airway inflammation and remodeling in ovalbumin-induced asthma model. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 40, n. 5, p. 1365–1376, 2017.
- THALHAMER, T.; MCGRATH, M. A.; HARNETT, M. M. MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation. **Rheumatology**, v. 47, n. 4, p. 409–414, 2008.
- TRIAN, T. *et al.* β2-Agonist Induced cAMP is decreased in asthmatic airway smooth muscle due to increased PDE4D. **PLoS ONE**, v. 6, n. 5, p. e20000, 2011.
- ULRICH, K.; JAKOB, U. The role of thiols in antioxidant systems. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 140, p. 14–27, 2019.
- UNDEM, B. J.; CARR, M. J. The role of nerves in asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 2, n. 2, p. 159-165, 2002.
- UNDEM, B. J.; MYERS, A. C. Cholinergic and noncholinergic parasympathetic control of airway smooth muscle. **Muscarinic Receptors in Airways Diseases**, p. 1-24, 2001.
- UNDEM, B. J.; TAYLOR-CLARK, T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 6, p. 1521-1534, 2014.
- VASCONCELOS, L. H. C. *et al.* Uncovering the role of oxidative imbalance in the development and progression of bronchial asthma. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 6692110, 2021.
- VERHEIN, K. C.; FRYER, A. D.; JACOBY, D. B. Neural control of airway inflammation. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 9, n. 6, p. 484-490, 2009.
- VINCENZO, S. D. *et al.* Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children. **Biology**, v. 12, n. 1, p. 133, 2023.

- WAN, H. *et al.* Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 104, n. 1, p. 123–133, 1999.
- WANG, Y. *et al.* Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. **The Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 6, p. 1915–1928, 2018.
- WEI, M. *et al.* Protocatechuic acid suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 15, n. 4, p. 780–788, 2013.
- WILLART, M. A.M. *et al.* Interleukin-1 α controls allergic sensitization to inhaled house dust mite via the epithelial release of GM-CSF and IL-33. **Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 8, p. 1505–1517, 2012.
- WOOD, L.G.; GIBSON, P.G.; GARG, M.L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. **European Respiratory Journal**, v. 21, n. 1, p. 177–186, 2003.
- WOOLDRIDGE, A. A. *et al.* Smooth muscle phosphatase is regulated in vivo by exclusion of phosphorylation of threonine 696 of MYPT1 by phosphorylation of serine 695 in response to cyclic nucleotides. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 279, n. 33, p. 34496–34504, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Asthma, 2024. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- WU, T. D.; BRIGHAM, E. P.; MCCORMACK, M. C. Asthma in the primary care setting. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 3, p. 435–452, 2019.
- XUE, Y. *et al.* STAT3 and IL-6 contribute to corticosteroid resistance in an ova and ozone-induced asthma model with neutrophil infiltration. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, 2021.
- YAMAUCHI, K.; OGASAWARA, M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p. 1733, 2019.
- YUAN, F. *et al.* JAX2, an ethanol extract of *Hyssopus cuspidatus* Boriss, can prevent bronchial asthma by inhibiting MAPK/NF- κ B inflammatory signaling. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 57, p. 305–314, 2019.
- ZHAN, S.; WANG, W.; KONG, L. Protective effects and mechanism of action of ruscogenin in a mouse model of ovalbumin-induced asthma. **Journal of Asthma**, v. 59, n. 6, p. 1–8, 2021.
- ZHAO, Y.; VANHOUTTE, P. M.; LEUNG, S. W.S. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 129, n. 2, p. 83–94, 2015.

ZEMMOURI, H. et al. *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1561–1568, 2017.