

Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) Atividade anti-inflamatória: uma revisão de literatura

Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) Anti-inflammatory activity: a literature review

Actividad antiinflamatoria de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.): revisión de la literatura

Recebido: 11/03/2021 | Revisado: 14/03/2021 | Aceito: 22/06/2021 | Publicado: 23/06/2021

Antonia filha Moreira de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-4380>

Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil

E-mail: afmdemello@gmail.com

Lucas de Freitas Leite de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-9011>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: lukascontawp@live.com

Wanderley do Nascimento Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6211-0406>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: wanderleyn.junior@gmail.com

Wanderson Lima do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-7407>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: wansonlima@gmail.com

Rafaela da Costa Tenório

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-5327>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: raffacostatensorio@gmail.com

Rayssa Rawilla da Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-758>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: rayssa-rawilla1@hotmail.com

Andre Victor Sousa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6724-6361>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: andrevictor1980@hotmail.com

Mônica Lourena Brandão Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3529-9917>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: monica_l.brandao@hotmail.com

Fernanda Ferreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2049-3626>

Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: fernandafirst@gmail.com

José Lima Pereira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-3831>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: jlp.filho@outlook.com

Pablo de Matos Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3879-5326>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: pablomonteiro50@gmail.com

Ananda Maria Lira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7579-1781>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: ananda_maria1@hotmail.com

Naercio Fernando Costa Silva

ORCID: 0000-0003-2082-5651

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: naercio_fernando@hotmail.com

Julianna Menezes Morais Barreto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7377-1832>

Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil

E-mail: Juliannabcoach@gmail.com

Alisson Camilo Martins Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4613-5114>

Associação de Ensino Superior do Piauí, Brasil

E-mail: alissoncamilo1986@hotmail.com

Luanda Síntia Oliveira Silva Santana

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5053-4073>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: lusossantana@gmail.com

Resumo

Desde o início da história o homem vem fazendo uso de plantas medicinais, e muito antes do nascimento da escrita, o ser humano já manuseava as ervas para intuídos medicinais. *Rosmarinus officinalis* L., pertencente à família Lamiaceae apresenta propriedades terapêuticas presente em seu óleo essencial contem atividade antisséptica, antifúngica, inseticida, antioxidante, adstringente, antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral. Dessa forma o objetivo do presente estudo foi analisar de acordo com a literatura o potencial anti-inflamatório do Alecrim (*Rosmarinus officinalis*). O estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica nas principais bases de dados científicas, tais como: Pubmed, Science direct, e SciELO, considerando a atividade anti-inflamatória do alecrim (*Rosmarinus officinalis*), buscando apresentar as principais evidências presentes na literatura sobre esse potencial terapêutico, no período de 2015 a 2019. Os resultados da triagem chegaram ao total de 11 artigos, onde em suma os artigos mostraram evidências atuais indicando a atividade anti-inflamatória do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* apoiando seus usos etnofarmacológicos em doenças relacionadas à inflamação e potenciais aplicações futuras, mostravam o papel reconhecido da inflamação e do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, câncer e doenças de pele, concluindo que esses resultados promissores podem revelar um campo potencial de pesquisa para o *Rosmarinus officinalis* e suas aplicações clínicas.

Palavras-chaves: *Rosmarinus officinalis*; Anti-inflamatório; Plantas medicinais.

Abstract

Since the beginning of history, man has been using medicinal plants, and long before the birth of writing, human beings were already handling herbs for medicinal purposes. *Rosmarinus officinalis* L., belonging to the Lamiaceae family, presents therapeutic properties present in its essential oil. It contains antiseptic, antifungal, insecticidal, antioxidant, astringent, antimicrobial, anti-inflammatory and anti-tumor activity. Thus, the aim of the present study was to analyze, according to the literature, the anti-inflammatory potential of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*). The study was carried out through a bibliographic review, considering the anti-inflammatory activity of the rosemary (*Rosmarinus officinalis*), seeking to present the main evidences present in the literature on this therapeutic potential, in the period from 2015 to 2019. The results of the screening reached the total of 11 articles, where in short the articles showed current evidence indicating the anti-inflammatory activity of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* supporting its ethnopharmacological uses in diseases related to inflammation and potential future applications, showed the recognized role of inflammation and oxidative stress in diseases neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, respiratory diseases, cancer and skin diseases, concluding that these promising results may reveal a potential research field for *Rosmarinus officinalis* and its clinical applications.

Keywords: *Rosmarinus officinalis*; Anti-inflammatory; Medicinal plants.

Resumen

Desde el comienzo de la historia, el hombre ha estado haciendo uso de plantas medicinales, y mucho antes del nacimiento de la escritura, los humanos ya manipulaban hierbas con fines medicinales. *Rosmarinus officinalis* L., perteneciente a la familia Lamiaceae, tiene propiedades terapéuticas presentes en su aceite esencial y contiene actividad antiséptica, antifúngica, insecticida, antioxidante, astringente, antimicrobiana, antiinflamatoria y antitumoral. Así, el objetivo del presente estudio fue analizar, según la literatura, el potencial antiinflamatorio del Romero (*Rosmarinus officinalis*). El estudio se realizó mediante una revisión de la literatura en las principales bases de datos científicas, tales como: Pubmed, Science direct y SciELO, considerando la actividad antiinflamatoria del romero (*Rosmarinus officinalis*), buscando presentar las principales

evidencias en la literatura sobre esta terapéutica. potencial, de 2015 a 2019. Los resultados del cribado alcanzaron un total de 11 artículos, donde en resumen los artículos mostraron evidencia actual que indica la actividad antiinflamatoria del aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* apoyando sus usos etnofarmacológicos en enfermedades relacionadas con la inflamación y potenciales aplicaciones futuras, mostró el reconocido papel de la inflamación y el estrés oxidativo en enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, cáncer y enfermedades de la piel, concluyendo que estos resultados prometedores pueden revelar un campo de investigación potencial para *Rosmarinus officinalis* y sus aplicaciones clínicas.

Palabras clave: *Rosmarinus officinalis*; Antiinflamatorio; Plantas medicinales.

Introdução

Desde o início da história, o homem vem fazendo uso de plantas medicinais, e muito antes do nascimento da escrita o ser humano já manuseava as ervas para intuídos medicinais (BARATA, 2005; TOSCANO RICO, 2011). Hoje em dia, as plantas medicinais são utilizadas por uma boa parte da população no mundo, como meio alternativo para o tratamento de enfermidades. (BEVILACQUA, 2010). Sabe-se que as plantas são bastante utilizadas para obtenção de medicamentos, nas quais as plantas medicinais apresentam uma grande fonte de produtos naturais biologicamente ativos, com propriedades físico-químicas e biológicas adequadas para produção de fármacos (CLEFF, 2008).

Segundo a ANVISA, a classificação de Plantas Medicinais é dada a toda planta ou partes dela que contenham substâncias ou classes de substâncias responsáveis pela ação terapêutica. De acordo com a Organização Mundial de Saúde 80% da população mundial utiliza algum tipo de erva medicinal (OMS, 1979). A utilização dessas ervas na maioria das vezes é feita por adultos e idosos que buscam concluir o tratamento de uma doença crônica e que normalmente acreditam que as plantas medicinais são uma alternativa isenta de efeitos colaterais adversos (BRASIL, 2005; BRASIL, 2010).

Rosmarinus officinalis L., pertencente à família Lamiaceae, também conhecida popularmente como “alecrim”, “alecrim rosmarinho”, “flor-de-olimpó”, “rosmarinho”, é uma planta de aspecto subarbuscivo lenhoso, ramificado, que chega até 1,5 m de altura, aromática, flores azulada-claras, o *Rosmarinus officinalis* é uma planta oriunda da região do Mediterrâneo e cultivada em quase todos os países (LORENZI; MATOS, 2008). As propriedades terapêuticas presentes em seu óleo essencial apresentam atividade antisséptica, antifúngica, inseticida, antioxidante, adstringente, antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral (WOLFFENBUTTEL, 2010; MATIOLLI, 2014).

Alecrim (*Rosmarinus officinalis*) é uma planta bastante utilizada pela população com afins terapêuticos. O óleo extraído da planta apresenta uma considerável importância apresentando-se como um forte candidato como um agente anti-inflamatório e cicatrizante. A inflamação é uma condição fisiológica adaptativa desencadeada por lesão de tecido, estresse ou infecção para recuperar a homeostase do tecido. No entanto, a autolesão causada pela inflamação é inevitável, e sua não resolução leva a condições patológicas (SCHMID-SCHÖNBEIN, 2006), tornando necessário o desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatório.

Além do uso de óleo essencial do *Rosmarinus officinalis* na medicina local e tradicional para o tratamento de doenças relacionadas à inflamação, a atividade anti-inflamatória do óleo essencial do *Rosmarinus officinalis* é relatada em ensaios *in vitro* e *in vivo* (TOMI et al., 2016). Dessa forma o objetivo do presente estudo foi analisar de acordo com a literatura o potencial anti-inflamatório do Alecrim (*Rosmarinus officinalis*), além de evidenciar os principais compostos com possível atividade anti-inflamatória, bem como ver as partes da planta mais utilizada.

Metodologia

A pesquisa caracteriza-se como um estudo de caráter quali-quantitativo, descritivo, retrospectivo, realizado por meio de uma revisão bibliográfica da literatura, constituído de artigos científicos disponíveis e bases de dados on-line. Os dados acerca da atividade anti-inflamatória do alecrim (*rosmarinus officinalis*) foram coletados a partir de artigos científicos indexados nas principais bases de dados científicas, tais

como: Pubmed, Science direct, e SciELO, foram selecionadas as publicações dos últimos cinco anos (2015 a 2019), utilizando os descritores indexados no Descritores em Ciências da Saúde (DecS): “*rosmarinus officinalis*” , “anti-inflamatória ou *anti-inflammatory*” , “ plantas medicinais ou *medicinal plants*” em língua portuguesa e inglesa.

Foram incluídos na pesquisa os artigos na língua inglesa e portuguesa, artigos de estudos experimentais, artigos originais, artigos de estudo de caso, estudos de coorte e caso controle publicados sobre atividade anti-inflamatória do alecrim no período de 2015 a 2019 de acesso livre. Após a leitura dos artigos foram excluídos os que estavam repetidos nas bases de dados utilizadas, revisões e os que não estavam disponíveis completos. Foi construído um banco de dados alimentado por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual foram organizados em quadros, tabelas e figuras por meio do programa Microsoft Word e Excel 2010.

Resultados e Discussões

Foram encontradas algumas repetições entre as bases Science Direct e Pubmed, ao utilizarmos tanto os termos *Rosmarinus officinalis* and anti-inflammatory, como *Rosmarinus officinalis* and medicinal plants e *Rosmarinus officinalis* and anti-inflammatory and medicinal plants. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão os artigos que não se enquadravam foram descartados, sobrando 19 artigos, dos quais foram retirados os artigos duplicados nas bases de dados, resultando em 11 artigos ao total (Tabela 1).

Tabela 1 – Artigos selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Ano/autores	Títulos	Periódicos	Pesquisas
ROCHA et al., 2015	Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid	Basic Clin Pharmacol Toxicol	Foi avaliado as propriedades anti-inflamatórias do ácido rosmarínico e de um

	and an extract of Rosmarinus officinalis in rat models of local and systemic inflammation		extrato de <i>R. officinalis</i> na inflamação local (modelo de edema de pata induzido por carragenina em ratos), e ainda avaliar o efeito protetor do ácido rosmarínico em modelos de inflamação sistêmica de ratos.
GHADEMZADE H et al., 2016	Effect of alcoholic extract of aerial parts of Rosmarinus officinalis L. on pain, inflammation and apoptosis induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats	J Ethnopharmacol	Foram avaliados os efeitos antialodínicos e anti-inflamatórios do extrato alcoólico de <i>Rosmarinus officinalis</i> e algumas alterações moleculares da medula espinhal em um modelo de dor neuropática em ratos.
RAHBARDAR et al., 2017	Anti- inflammatory effects of ethanolic extract of Rosmarinus	Biomed Pharmacother	Ratos foram submetidos a lesão de constricção crônica do nervo ciático, foram tratados com solução

	<p>officinalis L. and rosmarinic acid in a rat model of neuropathic pain</p>		<p>salina normal, extrato etanólico de de <i>R.</i> <i>officinalis</i> (400mg / kg, ip) ou ácido rosmarínico (40mg / kg, ip)</p>
<p>OLIVEIRA et al., 2017</p>	<p>Biological activities of Rosmarinus officinalis L. (rosemary) extract as analyzed in microorganisms and cells</p>	<p>Exp Biol Med (Maywood).</p>	<p>Foi analisado o efeito antimicrobiano sobre biofilmes mono e polimicrobianos, citotoxicidade, capacidade anti- inflamatória e genotoxicidade da <i>R.</i> <i>officinalis</i> A atividade anti- inflamatória foi avaliada em RAW 264</p>
<p>BORGES et al, 2018a</p>	<p>Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti- inflammatory activity, and mechanisms of action involved</p>	<p>J Ethnopharmacol</p>	<p>Esta revisão teve como objetivo descrever o perfil fitoquímico do óleo essencial da <i>Rosmarinus</i> <i>officinalis</i>, usos etnofarmacológicos, algumas atividades biológicas foram descritas, mas enfatizando seu potencial anti-</p>

			inflamatório e possíveis mecanismos de ação envolvidos.
BORGES et al., 2018b	ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NANOEMULSIONS OF ESSENTIAL OIL FROM ROSMARINUS OFFICINALIS L.: IN VITRO AND IN ZEBRAFISH STUDIES	Inflammopharmacology	AVALIAR A POTÊNCIA ANTIINFLAMATÓRIA DE NANOEMULSÕES CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE ROSMARINUS OFFICINALIS L. (NOERO, NECHA, NECULT E NECOM) IN VITRO E IN VIVO
Gonçalves et al., 2018	Water soluble compounds of Rosmarinus officinalis L. improve the oxidative and inflammatory states of rats with adjuvant-induced arthritis	Food & Function	FOI ANALISADO SE A <i>R. OFFICINALIS</i> É CAPAZ DE ATENUAR AS LESÕES OXIDATIVAS E INFLAMATÓRIAS CAUSADAS PELA ARTRITE. UM EXTRATO AQUOSO DAS

			FOLHAS DE ALECRIM FOI ADMINISTRAD O POR VIA ORAL E OS PARAMENTOS ANALISADOS.
RAHBARDAR et al 2018	Rosmarinic acid attenuates development and existing pain in a rat model of neuropathic pain: An evidence of anti-oxidative and anti-inflammatory effects.	Phytomedicine.	FOI INVESTIGADO OS POTENCIAIS EFEITOS PROFILÁTICOS E CURATIVOS DO ÁCIDO ROSMARÍNICO, UM DOS PRINCIPAIS CONSTITUINTE S DO ALECRIM, NA DOR NEUROPÁTICA INDUZIDA POR LESÃO DE CONSTRIÇÃO CRÔNICA (ICC) EM RATOS.
OLIVEIRA et al., 2018.	Carnosic Acid Induces Anti-Inflammatory Effects in Paraquat-Treated SH-SY5Y Cells	Mol Neurobiol	O ÁCIDO CARNÓSICO (CA) É UM DITERPENÓ FENÓLICO OBTIDO DE ROSMARINUS

	Through a Mechanism Involving a Crosstalk Between the Nrf2/HO-1 Axis and NF-κB		OFFICINALIS, INVESTIGAMOS AQUI SE E COMO A CÀ IMPEDIRIA ALTERAÇÕES RELACIONADAS À INFLAMAÇÃO INDUZIDA POR PARAQUAT (PQ) EM CÉLULAS DO NEUROBLASTOMA HUMANO SH-SY5Y.
Lorenzo-Leal et al., 2019	Antimicrobial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Activities of Pimenta dioica and Rosmarinus officinalis Essential Oils	Biomed Res Int	ÓLEO ESSENCIAL DA <i>R. OFFICINALIS</i> FOI AVALIADO QUANTO ÀS SUAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA E RESPOSTA INFLAMATÓRIA AVALIADA COM O USO DA CITOCINA ANTI-INFLAMATÓRIA IL-10 E DAS CITOCINAS PRÓ-

			INFLAMATÓRI AS IL-6 E TNF- A.
YEO et al., 2019	Inhibitory effect of Carnosol on UVB-induced inflammation via inhibition of STAT3	Arch Pharm Res	CARNOSOL, UM DOS PRINCIPAIS COMPONENTES DO ALECRIM, TEM EFEITOS ANTI- INFLAMATÓRI OS PROEMINENTE S. INVESTIGAMO S A EFICÁCIA DO CARNOSOL NA INFLAMAÇÃO INDUZIDA POR UVB. EXAMINAMOS O EFEITO ANTI- INFLAMATÓRI O DA APLICAÇÃO TÓPICA DE CARNOSOL (0,05 µG / CM 2) EM UVB (540 MJ / CM 2, POR 3 DIAS SUCESSIVOS) - INFLAMAÇÃO DA PELE

INDUZIDA EM
CAMUNDONGOS
HR1.

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

O efeito de *R. officinalis* e ácido rosmarínico na metabolização de enzimas também foi estudado em ratos. Este estudo demonstrou que o extrato de *R. officinalis* foi capaz de induzir as enzimas CYP1A1, CYP2B1 / 2, CYP2E1, glutathione S-transferase e UDP-glucuronosil transferase, mas este efeito não foi observado quando o ácido rosmarínico foi administrado sozinho. Os autores atribuíram esse efeito à presença de flavonas e monoterpenos (JAESCHKE et al., 2012).

Rocha et al (2015) realizaram um estudo avaliando as propriedades anti-inflamatórias do ácido rosmarínico e de um extrato de *R. officinalis* na inflamação local (modelo de edema de pata induzido por carragenina no rato) e ainda avaliou o efeito protetor do ácido rosmarínico em modelos de rato de inflamação sistêmica: isquemia-reperfusão (I/R) hepática e modelos de lesão térmica. Os resultados mostraram que a administração de um extrato de *R. officinalis* e o ácido rosmarínico levou a um efeito anti-inflamatório, com uma redução de 60% no volume do edema da pata em comparação com os animais controle. A administração do extrato, em dose equivalente a 25 mg / kg de ácido rosmarínico, exibiu a mesma magnitude de efeito.

Dada a maior capacidade antioxidante do extrato em relação ao ácido rosmarínico sozinho, é possível supor que o efeito anti-inflamatório exibido neste modelo de inflamação aguda pode não estar relacionado apenas à capacidade antioxidante, mas também a outros mecanismos que pode precisar de mais investigação (ROCHA et al., 2015). A mesma magnitude de efeito exibida pelo ácido rosmarínico em comparação com outras substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias conhecidas e amplamente estudadas. O mais interessante é que o ácido rosmarínico também foi capaz de inibir o processo inflamatório associado à isquemia-reperfusão hepática, reduzindo assim a lesão hepática sofrida após a reperfusão. A lesão hepática causada por isquemia-reperfusão consiste na interrupção do suprimento de sangue ao fígado seguida de reperfusão (ROCHA et al., 2015).

Ghasemzadeha et al (2016), avaliou os possíveis efeitos antialodínicos e anti-hiperalgésicos e anti-inflamatórios do extrato alcoólico de *Rosmarinus officinalis* e

algumas alterações moleculares da medula espinhal em um modelo de dor neuropática em ratos. A dor neuropática é causada por lesões ou distúrbios que afetam o sistema somatossensorial. Envolve a ativação de vias nociceptivas e respostas anormais a estímulos nocivos (hiperalgesia) ou a estímulos inócuos (alodínia). Essa dor crônica debilitante é descrita por uma resposta elevada a estímulos dolorosos, hiperalgesia, dor em resposta a estímulos que normalmente não causam dor, alodínia, bem como sensação anormal desagradável, disestesia (LISI et al., 2015).

Os ratos com lesão de constrição crônica exibiram uma alodinia mecânica marcada, alodinia fria e hiperalgesia térmica nos dias 3, 5, 7, 10 e 14 pós-lesão de constrição crônica. Todas as três doses de extrato alcoólico de alecrim foram capazes de atenuar as mudanças de comportamento neuropáticas em comparação com os animais CCI que receberam o veículo. No grupo com lesão de constrição crônica tratado com veículo, um aumento significativo nos níveis de Bax, caspases clivadas 3 e 9, Iba1, TNF- α , iNOS e níveis de TLR4 foi detectado em ambos os dias 7 e 14. Extrato de alecrim, 400 mg/kg diminuiu significativamente as quantidades dos marcadores apoptóticos, inflamatórios e gliais mencionados em comparação com os animais com lesão de constrição crônica tratados com veículo (GHASEMZADEHA et al., 2016).

Este estudo fornece suporte para o uso do alecrim na medicina popular em vários tipos de dor, como dismenorreia, dor reumática, dor de estômago e como agente antiespasmódico. Os resultados mostram que o extrato alcoólico de alecrim diminuiu as respostas inflamatórias através da atenuação dos níveis de proteína dos marcadores de ativação da glia (Iba1, GFAP), fatores inflamatórios (TNF- α , iNOS, receptor toll-like 4) e mediadores relacionados à apoptose (Bax, caspase clivada -3 e 9) na medula espinhal de ratos (GHASEMZADEHA et al., 2016). O ácido rosmarínico, o principal constituinte ativo da planta, pode ser responsável pelos efeitos protetores observados (EL-NAGGAR et al., 2016).

Os principais componentes ativos do alecrim incluem o ácido cafeico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, ácido carnósico e carnosol. O ácido rosmarínico é um composto fenólico que é um éster do ácido caféico e do ácido 3,4-dihidroxifenilático (YU et al., 2013). Este composto está presente principalmente em ervas Labiatae como *R. officinalis* (alecrim), *Ocimum basilicum* (manjeriço), *Perilla frutescens* (perilla) e *Melissa officinalis* (erva-cidreira). O extrato de alecrim e seus componentes bioativos

inibiram as respostas inflamatórias estimuladas por lipopolissacarídeo por meio de óxido nítrico (NO) e fator pró-inflamatório, inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (HASSANI; SHIRANI; HOSSEINZADEH, 2016).

RAHBARDAR et al (2017) No presente estudo, foi demonstrado um aumento significativo nos níveis medulares de COX-2, PGE-2, NO, IL-1 β e MMP2, em ratos CCI que receberam SN no dia 7 e no dia 14 após a lesão. No entanto, tanto o extrato alcoólico de *R. officinalis* quanto seu composto fenólico, o ácido rosmarínico, foram bem-sucedidos na redução desses marcadores inflamatórios e oxidativos no dia 7 e no dia 14. Além disso, é sugerido que o ácido rosmarínico pode ter um papel fundamental contra marcadores inflamatórios e oxidativos, corroborando com os resultados do estudo de Rocha et al (2015).

As metaloproteínas de matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases que são dependentes de zinco e têm papéis importantes em várias reações proteolíticas. Foi relatado que a MMP-2 está envolvida no desenvolvimento de dor neuropática. MMP-2 foi regulado positivamente em células gliais satélite após ligadura do nervo ciático. Acredita-se que as MMPs contribuam para a dor neuropática por meio da clivagem da citocina pró-inflamatória, IL-1 β . As citocinas primárias responsáveis pela suprarregulação de iNOS são pensadas para serem TNF- α e IL-1 β (RAHBARDAR et al 2017).

O estudo de Oliveira et al (2017), analisou as atividades biológicas do extrato de *Rosmarinus officinalis* como efeito antimicrobiano sobre biofilmes mono e polimicrobianos, citotoxicidade, capacidade antiinflamatória e genotoxicidade. Biofilmes podem ser descritos como um microsistema formado por diferentes espécies de microrganismos, circundado por uma matriz extracelular de proteínas e polissacarídeos por eles produzidos.

Dessa forma Oliveira et al (2017) demonstrou no seu estudo, que o extrato de **R. OFFICINALIS** L. agiu em biofilmes monomicrobianos de **C. ALBICANS**, **S. AUREUS**, **E. FAECALIS**, **S. MUTANS** e **P. AERUGINOSA**, bem como em biofilmes polimicrobianos formados por **C. ALBICANS** com cada bactéria. Em relação às linhagens celulares, o extrato promoveu viabilidade celular acima de 50% (a ≤ 50 mg / mL). A produção de citocinas pró-inflamatórias nos grupos tratados foi semelhante ou menor em comparação ao grupo controle, assim apresentou efeito anti-inflamatório

significativo, controlando a síntese de IL-1 β e TNF- α pelo RAW 264,7 estimulado por LPS. Além disso, exibiu efeito protetor do DNA em todas as células testadas.

BORGES et al (2018a) realizou uma revisão sobre estudos de *Rosmarinus officinalis* e seu óleo essencial, sua importância etnofarmacológica, fitoquímica e algumas atividades biológicas relatadas, enfatizando sua atividade anti-inflamatória e os mecanismos de ação subjacentes de suas principais moléculas. O estudo mostrou que a atividade anti-inflamatória do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* pode ser atribuída principalmente ao 1,8-cineol e ao α -pineno, que costumam ser mais abundantes e cujos mecanismos são mais bem compreendidos. A cânfora já foi testada isoladamente, exercendo atividade anti-inflamatória *in vivo* e dificultando a migração leucocitária *in vitro*, mas os mecanismos subjacentes responsáveis por isso não estão totalmente elucidados.

No geral, esses monoterpenos principais encontrados no óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* são relatados como exercendo atividade anti-inflamatória por meio da diminuição da atividade do fator de transcrição NK- κ B. Há evidências dessa atividade por 1,8-cineol, α -pineno, limoneno e mircenol, o que impede a síntese de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β , posteriormente bloqueando a formação dos AA- metabólitos a jusante, devido à síntese inibida de enzimas AA (ex: COX-2, cuja transcrição é dependente de NK- κ B) (ZHAO et al. 2015).

Por outro lado, alguns autores propõem uma inibição direta das enzimas AA pelos monoterpenos encontrados em EORO, mas mais evidências são necessárias para suportar isso. Mesmo que alguns estudos relatem a atividade inibida de enzimas inflamatórias como iNOS, COX-2 e LOX-5 por componentes do óleo, este poderia ser um efeito indireto causado pelo comprometimento da transcrição de NK- κ B, uma vez que atua na transcrição destas enzimas (BASTOS et al.,2011).

Vários fatores podem afetar a composição dos óleos essenciais, tais como a época de coleta, área geográfica, método de extração, variedade da planta, entre outros. A composição do óleo, por sua vez, afeta suas atividades biológicas. Portanto, seria de grande aplicabilidade padronizar os parâmetros envolvidos, sempre que possível, para a obtenção de amostras de óleos de acordo com a atividade biológica pretendida. Isso poderia não apenas evitar resultados conflitantes e discrepâncias de doses eficazes, mas também otimizar a atividade do óleo para seu propósito. Ainda devido à variação da

atividade biológica em função da composição do óleo, a caracterização fitoquímica do óleo avaliado é imprescindível para conhecer sua composição (BADREDDINE et al. 2015).

Posteriormente Borges et al (2018b), realizou um estudo avaliando a potência anti-inflamatória de nanoemulsões contendo óleo essencial de *Rosmarinus officinalis L. in vitro* e *in vivo*. Este estudo mostrou que todas as nanoemulsões (NECHA, NECULT e NECOM) não apresentaram toxicidade para macrófagos, células com papel relevante na resposta inflamatória, além de demonstrar atividade antioxidante e potencialização do efeito do óleo essencial na proliferação de fibroblastos viáveis, que são células do tecido conjuntivo atuando nos processos de cicatrização. Esses resultados demonstram que o óleo essencial, na forma de nanoemulsões, aumentou a biodisponibilidade dos princípios ativos, pois requerem uma concentração menor do óleo essencial para apresentar efeito antioxidante, semelhante ao do óleo não encapsulado. As nanoemulsões também têm demonstrado capacidade de potencializar a ação anti-inflamatória dos óleos essenciais, exercendo atividade imunomoduladora por meio da inibição da produção do óxido nítrico mediador pró-inflamatório.

Gonçalves et al (2018) realizou um tratamento com o extrato aquoso das folhas de alecrim via oral em ratos com artrite induzida por adjuvante completo de Freund. O presente estudo mostrou evidências aos efeitos benéficos à saúde do alecrim, neste caso, como uma formulação com efeitos anti-inflamatórios e capaz de atenuar o estresse oxidativo causado pela artrite no fígado, cérebro e plasma. Esta atenuação foi provocada pela diminuição do dano oxidativo (POR EXEMPLO, proteínas menos carboniladas), melhorando o estado oxidativo (espécies menos reativas de oxigênio) e também aumentando a capacidade antioxidante.

Nos tecidos do fígado e do cérebro, o último é revelado principalmente pelas concentrações mais altas de GSH, as razões GSH / GSSG mais altas e os níveis melhorados das enzimas antioxidantes em ratos artríticos tratados com o extrato. No que diz respeito aos mecanismos de ação do extrato, certamente é de natureza muito complexa. O extrato exerce atividade anti-inflamatória, que estão de acordo com outras observações dos estudos discutidos anteriormente nesta revisão. É uma noção geral que as células inflamatórias são responsáveis pela produção de um excesso de espécies

reativas de oxigênio e outros mediadores inflamatórios, que podem causar lesões oxidativas e inflamatórias (GONÇALVES et al., 2018).

O extrato utilizado nos experimentos com animais possui significativa atividade antioxidante, demonstrada por sua capacidade de sequestrar o radical DPPH e de reagir com o cátion do radical ABTS. Além disso, a administração do extrato aumentou a capacidade antioxidante do plasma em ratos artríticos e melhorou a atividade de várias enzimas antioxidantes (GONÇALVES et al., 2018).

Assim como no estudo de Ghasemzadeha et al (2016), Rahbardar et al (2018) realizou um estudo analisando os potenciais efeitos profiláticos e curativos do ácido rosmarínico, na dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica em ratos. Neste estudo os ratos com dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica mostraram uma alodinia mecânica significativa, alodinia fria e hiperalgesia térmica, em comparação com os falsos no dia 3, persistindo até ao dia 14 pós- dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica. O ácido rosmarínico foi capaz de prevenir e também atenuar características comportamentais induzidas por dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica em grupos profiláticos e de tratamento, respectivamente.

Um aumento significativo nos níveis de TNF- α , iNOS, fatores apoptóticos (Bax, caspases 3, 9), Iba-1, TLR-4 e GFAP foi observado em ambos os dias 7 e 14, que foi suprimido por 14 dias de administração de ácido rosmarínico (RAHBARDAR et al., 2018). O que assim sugere que o ácido rosmarínico atenua o desenvolvimento e a neuropatia periférica dolorosa induzida por dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica existente, que pode ser atribuída a seus diversos efeitos, como anti-inflamatório, inibição da ativação da glia e propriedades antiapoptóticas, corroborando com os resultados obtidos no estudo de Ghasemzadeha et al (2016).

O ácido carnósico é um diterpeno fenólico obtido de *Rosmarinus officinalis*L. e demonstrou propriedades citoprotetoras em vários modelos experimentais. Oliveira et al (2018) investigaram se o ácido carnósico impede alterações relacionadas à inflamação induzida por paraquat (PQ) em células do neuroblastoma humano SH-SY5Y. O ácido carnósico tem sido visto como um agente anti-inflamatório em vários modelos experimentais (OLIVEIRA, 2016; SCHWAGER et al., 2016) A ativação de Nrf2 leva ao aumento da expressão de HO-1, que tem sido associada à diminuição da resposta inflamatória em projetos experimentais *in vitro* e *in vivo* (PAINE et al., 2010).

Demonstramos aqui, pela primeira vez, que ácido carnósico regula negativamente o fator de transcrição NF- κ B por meio de um mecanismo dependente da ativação do eixo Nrf2/HO-1 em células SH-SY5Y expostas a PQ (OLIVEIRA et al., 2018).

O ácido carnósico preveniu o aumento induzido por PQ nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, bem como bloqueou a suprarregulação de iNOS dependente de NF- κ B e o consequente aumento na produção de NO. É importante notar que o ácido carnósico também regulou negativamente o aumento induzido por PQ nos níveis da enzima COX-2, que tem estado envolvida na produção de prostaglandina E 2 (PGE 2), um agente pró-inflamatório e pró-oxidante. Mais pesquisas são necessárias para investigar se o seria capaz de modular o ácido carnósico NF- κ B em modelos experimentais in vivo projetados para estudar aspectos de neuroinflamação. No entanto, os dados apresentados aqui podem ser úteis para entender melhor como o ácido carnósico exerce efeitos anti-inflamatórios nas células cerebrais (OLIVEIRA et al., 2018).

Os óleos essenciais são produtos naturais compostos por uma mistura de compostos voláteis e aromáticos extraídos de diferentes partes de plantas que apresentam atividade antimicrobiana contra patógenos. Lorenzo-Leal et al (2019) avaliou óleos essenciais extraídos de **PIMENTA DIOICA** (Myrtaceae) e **ROSMARINUS OFFICINALIS** (Lamiaceae) quanto às suas atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas. Os resultados mostraram que ambos os óleos têm atividade antimicrobiana e os óleos essenciais **ROSMARINUS OFFICINALIS** foi capaz de aumentar significativamente o nível da citocina anti-inflamatória IL-10. Juntos, os dois óleos podem ser usados não apenas para aplicações tópicas como antimicrobianas, mas também como agentes anti-inflamatórios. Além disso, os dois óleos podem ser usados como anti-sépticos, como em enxaguatórios bucais, cremes ou géis tópicos ou desinfetantes.

A irradiação UVB é um dos fatores ambientais mais perigosos, causando várias alterações patológicas, como queimaduras solares, eritema, edema e câncer de pele (BAEK et al.2017). Um dos principais resultados deletérios na pele é a produção de espécies reativas de oxigênio que contribuem para causar danos celulares. A irradiação UVB também induz danos à pele por meio da produção de mediadores inflamatórios.

Espécies reativas de oxigênio podem induzir mediadores pró-inflamatórios, causando danos à pele após a exposição ao UVB (IVAN et al. 2015).

Atividades anti-inflamatórias do alecrim já foram evidenciadas anteriormente, o carnosol, um dos principais componentes do alecrim, tem efeitos anti-inflamatórios proeminentes. Yeo et al., 2019 investigaram a eficácia do carnosol na inflamação induzida por UVB. Os resultados mostraram que o carnosol reduziu significativamente a IgE, a expressão do gene pró-inflamatório e a liberação de citocinas na inflamação da pele tratada com UVB. Estes dados indicam que o carnosol pode ser útil para danos inflamatórios da pele induzidos por UVB, podendo ser um agente terapêutico para danos inflamatórios da pele, como dermatite atópica.

Conclusão

Os dados do presente estudo mostram que o óleo essencial do *Rosmarinus officinalis* e seus compostos como o ácido rosmarínico podem ser úteis no manejo de processos inflamatórios, e pesquisas adicionais sobre os efeitos anti-inflamatórios do ácido rosmarínico e *R. officinalis* podem levar à descoberta de novas ferramentas farmacológicas no tratamento de doenças inflamatórias. Dado o papel reconhecido da inflamação e do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, dermatites e câncer, esses resultados promissores podem revelar um campo potencial de pesquisa para o *Rosmarinus officinalis* e suas aplicações clínicas.

Referências

ALMELA, L. SÁNCHEZ, M. B, FERNÁNDEZ, L. J. A, ROCA, M. J, R. V. Liquid chromatographic-mass spectrometric analysis of phenolics and free radical scavenging activity of rosemary extract from different raw material. **J Chromatogr**, v. 1120, n. 1, p. 221-9, 2006.

ALONSO, J. **Tratado de Fttofarmacos y Nutracéuticos**. Rosário, Corpus Libras, 2004. 200p.

AMARAL, G. P. et al. Protective action of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. in gastric ulcer prevention induced by ethanol in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 55, p. 48-55, 2013.

BABA, S. et al. O ácido rosmarínico administrado por via oral está presente nas formas conjugadas e / ou metiladas no plasma, e é degradado e metabolizado em formas conjugadas de ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido m-cumárico. **Ciências da vida**, v. 75, n. 2, pág. 165-178, 2004.

BABOVIC, N. et al. Supercritical carbon dioxide extraction of antioxidant fractions from selected Lamiaceae herbs and their antioxidant capacity. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 11, n. 1, p. 98-107, 2010.

BADREDDINE, B. S. et al. Composição química dos óleos essenciais de *Rosmarinus officinalis* e *Lavandula stoechas* e seus efeitos inseticidas sobre *Orgyia trigotephras* (Lepidoptera: Lymantriidae). **J Coast Life Med**, v. 3, p. 64-69, 2015.

BAEK, J. Y. et al. Papel protetor da peroxiredoxina III mitocondrial contra a apoptose induzida por UVB de queratinócitos epidérmicos. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, pág. 1333-1342, 2017.

BAKIREL, T.; BAKIREL, U.; KELES, O. U.; ÜLGEN, S. G.; YARDIBI, H. A avaliação in vivo das atividades antidiabéticos e antioxidantes do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) em coelhos diabéticos aloxano. **Jornal de Etnofarmacologia**, v. 116, p. 64-73. 2008.

BARATA, L. Empirismo e ciência: Fonte de novos Fitomedicamentos. **Revista Ciência e Cultura**, 2005, v. 57, n. 4, p. 4-5.

BARRETO, H. M. et al. Chemical composition and possible use as adjuvant of the antibiotic therapy of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. **Industrial Crops and Products**, v. 59, p. 290-294, 2014.

BASTOS, V. P.D et al. O 1, 8-cineol inalado reduz os parâmetros inflamatórios nas vias aéreas de porquinhos-da-índia desafiados com ovalbumina. **Farmacologia e toxicologia básica e clínica**, v. 108, n. 1, pág. 34-39, 2011.

BEVILACQUA, H. G. C. R. **Planejamento de horta medicinal e comunitária. Divisão Tec. Esc. Municipal de Jardinagem / Curso de Plantas medicinais** – São Paulo, 2010. Disponível em <http://www.google.com.br/q=nuplan+plantas+medicinais>.

BORGES, R. S. et al. Anti-inflammatory and anti-pain actions of an essential oil nanoemulsion of *Rosmarinus officinalis* L. and a molecular docking study of its main chemical constituents. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 1, pág. 183-195, 2018.

BRASIL 1973-**lei no 5991 de 17 de Dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogaria, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências, de 19 de dezembro de 1973.

BRASIL 2009-**in no 9 de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre a relação de produtos permitidos para dispensação e comercialização em farmácias e drogarias, de 18 de agosto de 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para comprovação de segurança de alimentos e ingredientes: Gerência de Produtos Especiais**. Gerência geral de Alimentos, Brasília, DF, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wsps/wcm;connect/2b84a5004eb5354885fb878a610f4177/Guia+para+Comprova% c3% a7% c3% a3o+da+Seguran% c3% a7% a+de+Alimentos+e+Ingredientes.pdf?MOD=AJERES>. Acesso em 12 de mai, 2020

BRASIL, Ministério da Agricultura. **Secretaria de Políticas Agrícolas**, 2010

BRASIL, Ministério da Agricultura. **Secretaria de Políticas Agrícolas**, 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº277, de 22 de setembro de ,2005**. Regulamento Técnico para Café, Cevada, Chá, Erva-Mate e Produtos Solúveis. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 jun. 2005b

BRASIL. **Plantas Medicinais e Fitoterapia**. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2012; CAETANO, N.N.; FONTE, J.R.; BORSATO, A.V. Sistemas de produção de plantas medicinais na região metropolitana de Curitiba. **Rev. Bras. Farmacogn**, v.13, supl., p.74-77, 2003.

CAPPELO, G.; SPEZZAFERRO M.; GROSSIL L.; MANZOLI L.; MARZIO L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel: a prospective double blind placebo controlled randomized trial. **Digestive and Liver Disease**, v. 39, n. 6, p. 530-536. 2007.

CARDOSO, G. H. S. **Cytotoxicity of aqueous extracts of Rosmarinus officinalis L.** (Labiatae) in plant test system. **Braz. J. Biol.**, v. 74, n. 4, p. 886-889, 2014.

CHOY, H.S.; PANAYI, G. S. Vias das citocinas e inflamação articular na artrite reumatoide. **New England Journal of Medicine** , v. 344, n. 12, pág. 907-916, 2001.

CLEFF BM. **Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de Origanum vulgare L.frente a fungo de importância em veterinária com ênfase em candida spp**. [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. 114p.

DEBERSAC, P. et al. Effects of a water-soluble extract of rosemary and its purified component rosmarinic acid on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 2, p. 109-117, 2001.

DEL BANO, M. J. et al. Phenolic diterpenes, flavones, and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of *Rosmarinus officinalis*.

Antioxidant activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4247-4253, 2003.

DWORKIN, Robert H. et al. Recomendações para o manejo farmacológico da dor neuropática: uma visão geral e atualização da literatura. In: **Procedimentos da Clínica Mayo**. Elsevier, 2010. p. S3-S14.

FONSECA, S. D. G. **Farmacotécnica de fitoterápicos**. p. 62, 2005. Disponível em: www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF. Acesso 28 junho 2015.

HAMILTON, A. **Medicinal plants and conservation: issues and approaches**. **International Plants Conservation Unit**, WWF-UK, 2003.

HANDA S. S.; HANDA, S. S.; KHANUJA, S. P. S.; LONGO, G.; RAKESH, D. D. **Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants**. Trieste: ICS Unido. 2008. p. 266.

HARRIOTT, M. M.; NOVERR, M. C. Candida albicans e Staphylococcus aureus formam biofilmes polimicrobianos: efeitos na resistência antimicrobiana. **Agentes antimicrobianos e quimioterapia**, v. 53, n. 9, pág. 3914-3922, 2009.

HASSANI, F. V.; SHIRANI, K.; HOSSEINZADEH, H. Rosemary (Rosmarinus officinalis) as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: a review. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 389, n. 9, p. 931-949, 2016.

HEINRICH, M.; KUFER, J.; LEONTI, M.; PARDO-DE-SANTAYANA, M. Ligações interdisciplinares com as ciências históricas - Etnobotânica e etnofarmacologia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 157-160, 2006 **Desenvolvimento**. v. 3, n. 14. 2010.

HUSSAIN, A. I. et al. Rosmarinus officinalis essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 1070-1078, 2010

HUSSAIN, A. I.; ANWAR, F.; CHATHA, S. A. S.; JABBAR, A.; MAHBOOB, S.; NIGAM, P. S. Rosmarinus officinalis óleo essencial: antiproliferativo atividades antioxidantes e antibacterianas. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 1070-1078. 2010.

IBIAPINA, W. V. et. al. INSERÇÃO DA FITOTERAPIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA AOS USUÁRIOS DO SUS. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança** –v. 2, n.1, p. 58-68, 2014

IVAN, Ana LM et al. O ditiocarbamato de pirrolidina inibe a inflamação da pele induzida por UVB e o estresse oxidativo em camundongos sem pêlos e exibe atividade antioxidante in vitro. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 138, p. 124-133, 2014.

JACOBY, C.; COLTRO, E.M.; SLOMA, D.C.; MÜLLER, J.; DIAS, L.A.; LUFT, M.; BERUSKI, P. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade rural de Guamirim, Município de Irati, PR. **Revista Ciências Exatas e Naturais**, v.4, n.1, jan./jun. 2002.

JIANG, Y. et al. Composição química e atividade antimicrobiana do óleo essencial de alecrim. **Toxicologia e farmacologia ambiental**, v. 32, n. 1, pág. 63-68, 2011.

KAWASAKI, Y. et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early-and late-phase development of neuropathic pain. **Nature medicine**, v. 14, n. 3, p. 331-336, 2008.

LAKHAN, S. E.; AVRAMUT, M. Metaloproteinases de matriz na dor neuropática e enxaqueca: amigos, inimigos e alvos terapêuticos. **Pesquisa e tratamento da dor**, v. 2012, 2012.

LISI, L. et al. mTOR kinase: a possible pharmacological target in the management of chronic pain. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

LIU, T.; GAO, Yong-Jing; JI, Ru-Rong. Papel emergente dos receptores Toll-like no controle da dor e coceira. **Boletim de neurociência**, v. 28, n. 2, pág. 131-144, 2012.

LOPES R.M., OLIVEIRA T.D., NAGEM T.J., PINTO A.D.S. Flavonóides. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, [S.l.], v. 3, n. 14, p. 18-22, 2000. Disponível: < http://files.paulasennafarma.webnode.com.br/200000094-1f27420215/17_f.pdf>. Acesso: 03 de nov. de 2019.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008

MAKINO, T. et al. Inhibitory effect of *Perilla frutescens* and its phenolic constituents on cultured murine mesangial cell proliferation. **Planta medica**, v. 64, n. 06, p. 541-545, 1998.

MARTINS, J. P. Alecrim faz bem para o cérebro. 2019. Disponível em: <https://www.revistaencontro.com.br/canal/gastro/2019/03/alecrim-faz-bem-para-o-cerebro.html>. Acesso: 03 de nov. de 2019.

O'CONNELL, H. A. et al. Influences of biofilm structure and antibiotic resistance mechanisms on indirect pathogenicity in a model polymicrobial biofilm. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 72, n. 7, p. 5013-5019, 2006.

OLD, E. A.; CLARK, A. K.; MALCANGIO, M. The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain. In: **Pain control**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. p. 145-170.

ORESANO, C. et al. Antioxidantes e a pele: compreendendo a formulação e a eficácia. **Terapia dermatológica**, v. 25, n. 3, pág. 252-259, 2012.

PAINÉ, A. et al. Sinalização para heme oxigenase-1 e seu potencial terapêutico antiinflamatório. **Farmacologia bioquímica**, v. 80, n. 12, pág. 1895-1903, 2010.

PANDEY, A.; TRIPATHI, S. Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. **Journal of pharmacy phytochemistry**. v. 2, n. 5, p. 115-9, 2014. Disponível em: <http://www.phytojournal.com/vol2Issue5/11.1.html>. Acesso 08 julho 2015.

PETER, K. V. **Introduction to herbs and spices**. In K. V. Peter (Ed.), Handbook of herbs and spices. 2004.

POECKEL, D. et al. Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. **Biochemical pharmacology**. v. 7, n. 6, p. 91-97. 2008.

RAŠKOVIĆ, A. et al. Atividade antioxidante do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e seu potencial hepatoprotetor. **Medicina complementar e alternativa BMC**, v. 14, n. 1, pág. 225, 2014.

RAŠKOVIĆ, A.; MILANOVIĆ, I.; PAVLOVIĆ, N.; et al. Antioxidant Activity of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Essential Oil and its Hepatoprotective Potential. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, p. 225, 2014.

ROZMA, N. T.; JERSEK, B. Antimicrobial activity of rosemary extracts (*Rosmarinus officinalis* L.) against different species of *Listeria*. **Acta Agric Slov**, v. 93, n. 1, p.51-8, 2009.

SAMUELSSON, G. **Drugs of natural origin**; 5ª Ed.; Suécia: Swedish Pharmaceutical Press, 2004.

SCHOMBERG, D, et al. Dor neuropática: papel da inflamação, resposta imune e atividade do canal iônico nos mecanismos de lesão central. **Annals of neurciences**, v. 19, n. 3, pág. 125, 2012.

SILVA, A. B., SILVA, T.; FRANCO, E. S.; RABELO, S. A.; LIMA, E. R.; MOTA, R. A.; CAMARA, C. A. G. da; PONTES-FILHO, N. T. Atividade antibacteriana, composição química, e citotoxicidade do óleo essencial de folhas de árvore de pimenta brasileira (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Brazilian Journal Microbiologic**, v. 41, p. 158-163. 2010.

SZCEPANSKI, Marisa Bett. **O uso popular de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: utilizadas no Município de Galvão**. Trabalho de conclusão de curso. SC. Florianópolis. SC. 2013. Disponível em:< <https://ead.ufsc.br/biologia/files/2014/05/MarisaSzczepanski-Bett.pdf>>. Acesso em 21 de novembro de 2016.

TEIXEIRA, B. et al. Composição química e propriedades antibacterianas e antioxidantes de óleos essenciais comerciais. **Culturas e produtos industriais**, v. 43, p. 587-595, 2013.

TOSCANO RICO, J. M. **Plantas Mediciniais. Academia das Ciências de Lisboa, Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores**, Lisboa, 2011.

VALSECCHI, A, E. et al. A isoflavona de soja genisteína reverte o estado oxidativo e inflamatório, dor neuropática e déficits neurotróficos e vasculares em modelos de ratos com diabetes. **Jornal europeu de farmacologia**, v. 650, n. 2-3, pág. 694-702, 2011.

WOLFFENBUTTEL, A. N. **Base da química dos óleos essenciais e aromaterapia: abordagem técnica e científica**. São Paulo: Roca, 2010.

YANISHLIEVA, N. V .; MARINOVA, E. POKORNÝ, J. Antioxidantes naturais de ervas e especiarias. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 108, n. 9, pág. 776-793, 2006.

YESIL-CELIK TAS, O.; SEVIMLI, C.; BEDIR, E.; VARDAR-SUKAN, F. Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 65, n. 02, p. 158-163. 2010.

YU, Mi-Hee et al. Supressão de atividades inflamatórias induzidas por LPS por *Rosmarinus officinalis* L. **Food Chemistry**.