

Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças respiratórias crônicas:

Período de 2010 a 2020

Medicinal plants used in the treatment of chronic respiratory diseases: From 2010 to 2020

Plantas medicinales utilizadas em el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas: De 2010 a 2020

Recebido: 14/06/2021 | Revisado: 23/06/2021 | Aceito: 28/06/2021 | Publicado: 12/07/2021

Penina Sousa Mourão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-7258>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: peninasousa1999@gmail.com

Maria Lanna Souza da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-6864>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: marialannash@gmail.com

Rafael de Oliveira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-9839>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: rafaelgomesdf@hotmail.com

Antônio Luiz Martins Maia Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-8003>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: almmaiaf@gmail.com

Wellington dos Santos Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1114-773X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: wellingtonsa74@hotmail.com

Valdiléia Teixeira Uchôa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-6335>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: vtuquimica@yahoo.com.br

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada um conjunto de doenças respiratórias como a bronquite crônica e enfisema pulmonar que são caracterizadas principalmente por inflamação progressiva e redução do fluxo de ar nas vias aéreas. Se desenvolve sobretudo pelo tabagismo ativo ou passivo, inalação de gases ou partículas tóxicas. Seu tratamento consiste na redução de sintomas, progressão e melhorar a vida de seus portadores. Porém, este tratamento é limitado e apresenta efeitos colaterais com o uso prolongado, o que desencadeia a necessidade de busca de novas terapias. O uso de plantas medicinais, no tratamento de doenças pulmonares vem crescendo a cada dia e demonstrando ser uma opção viável e eficaz. Seu uso é possível, devido a presença de metabolitos secundários, que apresentam atividades farmacológicas como anti-inflamatória e antioxidante. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica das plantas medicinais e compostos ativos utilizados como forma de tratamento para DPOC no período de janeiro 2010 a setembro 2020. Identificou-se 79 artigos, dentre eles as pesquisas envolveram plantas medicinais, compostos isolados de plantas medicinais e fitoterápicos utilizados na medicina tradicional chinesa. Em geral, a pesquisa mostrou que os metabolitos secundários identificados apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante que em sua maioria, pertencem a classe dos flavonoides, alcaloides, saponinas, cumarinas e terpenos.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Plantas medicinais; Inflamação pulmonar.

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is considered a set of respiratory diseases such as chronic bronchitis and pulmonary emphysema that are mainly characterized by progressive inflammation and reduced airflow in the airways. It developed mainly from active or passive smoking, inhalation of toxic gases or particles. Its treatment consists of reducing symptoms, progression and improving the lives of its patients. However, this treatment is limited and has side effects with prolonged use, which triggers the need to search for new therapies. The use of medicinal plants in the treatment of lung diseases is growing every day and is proving to be a viable and effective option. Its use is possible due to the presence of secondary metabolites, which have pharmacological activities such as anti-inflammatory and antioxidant. The objective of this work was to carry out a literature review of medicinal plants and

active compounds used as a form of treatment for COPD from January 2010 to September 2020. 79 articles were identified, among them the researches involved medicinal plants, compounds isolated from medicinal plants and herbal medicines used in traditional Chinese medicine. In general, the research showed that the identified secondary metabolites showed anti-inflammatory and antioxidant activity that mostly belong to the class of flavonoids, alkaloids, saponins, coumarins and terpenes.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Medicinal plants; Pulmonar inflammation.

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica (EPOC) se considera un conjunto de enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar que se caracterizan principalmente por una inflamación progresiva y una reducción del flujo de aire en las vías respiratorias. Se desarrolló principalmente a partir del tabaquismo activo o pasivo, la inhalación de gases o partículas tóxicas. Su tratamiento consiste en reducir los síntomas, la progresión y mejorar la vida de sus pacientes. Sin embargo, este tratamiento es limitado y tiene efectos secundarios con un uso prolongado, lo que desencadena la necesidad de buscar nuevas terapias. El uso de plantas medicinales en el tratamiento de enfermedades pulmonares crece día a día y está demostrando ser una opción viable y eficaz. Su uso es posible debido a la presencia de metabolitos secundarios, que tienen actividades farmacológicas como antiinflamatorias y antioxidantes. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura de plantas medicinales y compuestos activos utilizados como forma de tratamiento de la EPOC desde enero de 2010 a septiembre de 2020. Se identificaron 79 artículos, entre ellos las investigaciones involucradas en plantas medicinales, compuestos aislados de plantas medicinales. Plantas y medicinas a base de hierbas utilizadas en la medicina tradicional china. En general, la investigación mostró que los metabolitos secundarios identificados mostraron actividad antiinflamatoria y antioxidante que en su mayoría pertenecen a la clase de flavonoides, alcaloides, saponinas, cumarinas y terpenos.

Palavras clave: Enfermedad pulmonar obstrutiva crónica; Plantas medicinales; Inflamación pulmonar.

1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerado um conjunto de doenças respiratórias preveníveis com tratamento, mas não curável. A DPOC acarreta uma morbidade global de 65 milhões de pessoas, incluindo 3 milhões de mortalidades por ano (Prasher et al., 2020). É caracterizada principalmente pela obstrução crônica do fluxo aéreo, não reversível totalmente, ocasionada por uma inflamação pulmonar devido a inalação de partículas e/ou gases tóxicos. Essa obstrução é progressiva, ocorrendo diversas manifestações sistemáticas como destruição do parênquima pulmonar, desequilíbrio entre a formação de radicais livres de oxigênio e a capacidade antioxidante que resulta em sobrecarga oxidativa nos pulmões (Dourado et al., 2006). Manifesta sinais e sintomas como dispneia, tosse e expectoração (Dourado et al., 2006; Torres et al., 2018).

Muitos fatores são associados ao desenvolvimento da DPOC nos indivíduos, sendo o principal de todos o tabagismo, mas podemos citar outros, como a poluição atmosférica por diversos gases nocivos, poluição domiciliar (devido ao uso de fogões a base de carvão ou lenha), a vida intra-uterina, deficiências genéticas da alfa1-antitripsina (Menezes, 1997; Sidhaye et al., 2018). É uma doença lenta, sendo diagnosticada em pessoas com idade entre 40 a 50 anos. Seu diagnóstico incorpora a Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) e avaliação de sintomas e exacerbações (espirometria), para classificação de gravidade da doença. A classificação da gravidade da DPOC estabelece o grau da obstrução do fluxo aéreo, determina a intensidade dos sintomas (especificamente o grau da dispneia) e avalia o risco de exacerbações da DPOC (Fernandes et al., 2017).

A DPOC também pode estar associada ao desenvolvimento de outras enfermidades, principalmente a uma disfunção muscular periférica, diminuição da capacidade para realizar exercícios físico e desencadeamento de doenças a níveis de equilíbrio emocional, afetivo e relacional (Farias & Martins, 2013). Pacientes desnutridos apresentam dispneia mais intensa, deterioração da qualidade de vida e deterioração da função e estrutura muscular, classificados em dois grupos: musculares intrínsecos e musculares extrínsecos. O metabolismo de aminoácidos pode ser influenciado negativamente por manifestações da DPOC, promovendo assim a perda muscular nos pacientes acometidos (Farias & Martins, 2013; Torres et al., 2018).

O tratamento da DPOC deve ser baseado na disponibilidade das medicações existentes, gravidade da doença, interações medicamentosas e comorbidades; associado a cessação do tabagismo, incentivo à atividade física, reabilitação pulmonar e em casos avançados oxigenoterapia, tratamento cirúrgico, endoscópico e transplante pulmonar (Fernandes et al, 2017). Por ser uma doença crônica, não curável, o tratamento consiste em redução dos sintomas, melhora do estado de saúde e da tolerância ao exercício, redução de riscos e da mortalidade. Faz-se o uso de agentes com ação antioxidante e anti-inflamatória, como o N-acetilcisteína, que podem reduzir o estresse oxidativo nas vias aéreas e diminuir as células inflamatórias dos pacientes (Fernandes et al, 2017; Carvalho-Pinto et al., 2019). O N-acetilcisteína apresenta efeitos colaterais comuns como náuseas e diarreia (Fernandes et al, 2017; Carvalho-Pinto et al., 2019).

As plantas medicinais são utilizadas como uma forma alternativa e/ou complementar de tratamento para diversas doenças, bem como as doenças respiratórias. Uma planta medicinal é toda planta ou partes dela que contenham as substâncias ou classes de substâncias responsáveis por uma ação terapêutica (Carneiro et al, 2014; Araújo et al, 2012). Uma prática muito antiga conhecida como fitoterapia, e repassado de geração a geração, ao longo dos anos, sendo comumente difundido entre comunidades e grupos étnicos. Alguns fatores influenciam o crescimento desta prática nos últimos tempos, como os efeitos adversos de fármacos sintéticos, a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais” tem crescente validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais além do baixo custo (Souza-Moreira et al., 2010).

As substâncias químicas produzidas pelas plantas medicinais, podem ser classificados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são responsáveis pelo desenvolvimento e crescimento das plantas, como açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, lipídeos e nucleotídeos. Já os metabólitos secundários, são altamente específicos e desempenham um papel importante na evolução dos vegetais, produzidos como uma forma de defesa contra agentes externos e eles também são responsáveis pela ação terapêutica das plantas, que possuem três principais classes de substâncias: terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados (Borges & Amorim, 2020).

O uso e comercialização das plantas medicinais e produtos derivados das mesmas, devem seguir os padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia, por isto é de suma importância o desenvolvimento de pesquisas para a determinação dos constituintes químicos e testes farmacológicos, conhecendo assim os compostos ativos e possíveis substâncias maléficas, pois algumas plantas são tóxicas aos seres humanos (Souza-Moreira et al., 2010; Argenta et al., 2011). As pesquisas com plantas medicinais envolvem diversas áreas como etnobotânica, química orgânica, fitoquímica, farmacologia e química medicinal. Com plantas medicinais pode-se realizar desde a investigação da medicina tradicional até formulações para a produção de fitoterápicos (Maciel et al., 2002).

Os fitoterápicos são produtos acabados e etiquetados, medicamentos produzidos a base de extratos de plantas e/ou combinações de extratos de plantas em seus estados brutos ou em formas de preparos vegetais. Caracterizado por sua eficácia e pelos riscos de seu uso previstos e baseados em evidências clínicas, não sendo considerado produtos oriundos de substâncias ativas isoladas em sua composição. Plantas medicinais e fitoterápicos são diferentes em seu conceito, mas ambos possuem grande importância e utilidade no tratamento de diversas doenças, como as doenças pulmonares crônicas. (Rates, 2001; Badke et al, 2019)

Diante do exposto acima, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica dos artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020, que relatam o uso de plantas medicinais no tratamento de doenças pulmonares crônicas, bem como a identificação destas plantas e metabólitos secundários, além dos modelos experimentais utilizados para avaliar a eficácia fitoterápica das mesmas.

2. Metodologia

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, baseada na seguinte pergunta norteadora: Quais as plantas/fitoterápicos utilizados para o tratamento de doenças pulmonares crônicas no período de 2010 a 2020?

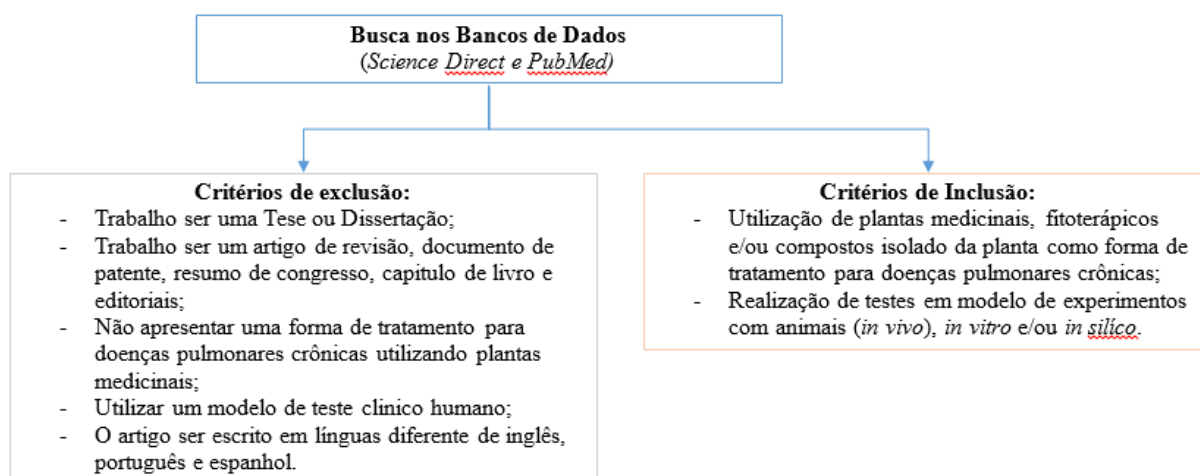
Para a realização da revisão utilizou-se as seguintes bases de dados: *Science Direct e PubMed*, sendo o período estabelecido de jan/2010 a jul/2020. A palavras-chave usada foram “*medicinal plants & Chronic Obstructive Pulmonary Disease*”. As revisões dos artigos foram realizadas nos meses de agosto de 2020 a abril de 2021.

No primeiro momento, determinou-se os critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos pesquisados, sendo eles apresentados na Figura 1. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, caso esta não fosse suficiente para classificar os artigos como incluso ou não, a leitura completa dos mesmos foi realizada. Ressalta-se que foram analisados apenas os artigos que se obteve acesso e dos idiomas inglês, português e espanhol.

Após a classificação, os artigos foram lidos por completo e selecionados como incluídos ou excluídos. Os trabalhos escolhidos deveriam descrever uma forma de tratamento para um tipo de doença pulmonar crônica, utilizando alguma espécie/tipo de planta medicinal, fitoterápico ou utilizado um composto isolado de uma planta medicinal. Aqueles que apresentaram características de artigos de revisão, dissertação ou tese, resumo de congresso, capítulo de livro, editorial eram excluídos da pesquisa. Excluiu-se desta revisão também trabalhos com modelos de testes clínicos humanos, e incluiu-se trabalhos com testes experimentais com animais, células e testes computacionais.

As informações coletadas dos artigos revisados, foram: nome das plantas, metabólitos secundários, em caso de fitoterápicos, as plantas utilizadas em sua formulação, e o tipo de indução de doença utilizadas nos trabalhos, bem como a eficácia do tratamento realizado.

Figura 1. Fluxograma de seleções dos artigos (Critérios de Exclusão e Inclusão), Teresina – PI, 2021



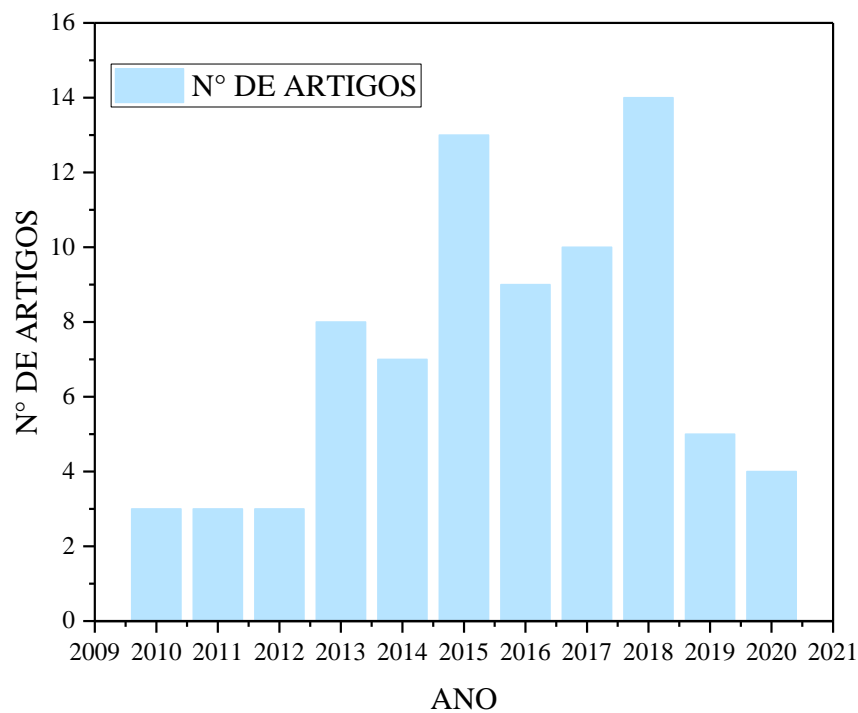
Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

De início foram identificados 137 artigos, na pesquisa realizada dentro dos bancos de dados *Science Direct e PubMed* usando as palavras-chave. Em seguida, foram removidos 58 arquivos que eram duplicações e/ou que não se encaixavam no foco desta revisão, nos fornecendo assim um total de 79 trabalhos (Tabela 1), que contribuíram para a produção deste artigo. O ano que teve mais publicações foi 2018 seguido de 2015, com um total de 14 e 13 artigos respectivamente, porém teve um decréscimo de publicações logo após (Figura 2A).

Nos últimos anos, as plantas medicinais são utilizadas no tratamento de diversas doenças, como por exemplo, as doenças pulmonares crônicas. Dentre os artigos selecionados temos o destaque do uso de uma ou mais espécies de plantas medicinais, uso de compostos ativos isolados de plantas medicinais e as fórmulas fitoterápicas utilizadas na medicina tradicional chinesa (Tabela 1). *Zataria multiflora*, *Andrographis paniculata*, *Citrullus colocynthis* e plantas do gênero *Stemona* foram as plantas mais relatadas dentre os artigos analisados. Dos conjuntos de práticas medicinais, a Medicina Tradicional Chinesa tem se destacado no tratamento de doença respiratórias, devido apresentar poucos efeitos colaterais quando comparados com os medicamentos convencionais como os broncodilatadores e os corticosteroides inaladores (Jung et al., 2015; Li et al., 2016).

Figura 2. Gráfico de publicações de artigos por ano, Teresina – PI, 2021.



Fonte: Autores.

Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados na revisão, Teresina – PI, 2021

Nome científico/popular, composto(s) ativo(s) e ou fitoterápico	Parte da planta	Tipo de Extrato	Indução de doença	Referencia
1 <i>Ruta graveolens</i> L.	Folhas e partes aéreas	Hidroalcoólico	Banho de órgãos com KCl	Águila et al., 2015
2 <i>Lamium álbum</i> L.	Caule e folhas	Etanólico	Banho de órgãos com KCl	Arefani et al., 2018
3 <i>Punica granatum</i> L.	Raízes	Aquoso	Espécies reativas de oxigênio de neutrófilos humanos (Reactive Oxygen Species - ROS) - <i>in vitro</i> e por Lipopolissacariodeos (LPS) - <i>in vivo</i>	Bachoual et al., 2011
4 EPs® 7630: <i>Pelargonium sidoides</i>	Raízes	Hidroetanólico	Amônia concentrada, ácido cítrico aguda e <i>Streptococcus pneumoniae</i> (31001)	Bao et al., 2015
5 <i>Zataria multiflora</i> Boiss e carvacrol C ₆ H ₃ CH ₃ (OH)(C ₃ H ₇)	Brotos e pó, respectivamente	Hidroetanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Boskabady & Mahtaj, 2014
6 <i>Zataria multiflora</i> Boiss e carvacrol C ₆ H ₃ CH ₃ (OH)(C ₃ H ₇)	Brotos e pó, respectivamente	Hidroetanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Boskabady & Mahtaj, 2015
7 Morina (3,5,7,2', 4'-pentahidroxiflavona)	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Inalação de fumaça de cigarro	Cai et al., 2018
8 <i>Ximenia americana</i> L.	Cascas dos caules	Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro - <i>in vivo</i> e modelo <i>in silico</i> com flavonóides, (-) epicatequina e a enzima 5-Lipoxigenase (5-LOX)	Carvalho et al., 2020
9 Resveratrol (<i>Vitis amurensis</i> Rupr-UVA)	Raízes	Etanólico/metanólico (isolamento)	Inalação de fumaça de cigarro e LPS	Chen et al., 2016

10	Forsitiasida (<i>Forsythia suspensa</i> Thunb. Vahl)	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Inalação de fumaça de cigarro	Cheng et al., 2015
11	Polissacarídeos de <i>Astragalus</i> e <i>Codonopsis pilosula</i> Franch.	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Inalação de fumaça de cigarro e de Material particulado 2,5 µm	Chu et al., 2016
12	Ácido elágico (<i>Myrciaria vexator</i> McVaugh (Myrtaceae))	Frutos	Metanólico	Extrato de fumaça de cigarro	Dastmalchi et al., 2012
13	Formula grânulos de Jianpiyifei II : <i>Radix astragali</i> , <i>Cimicifugae</i> , <i>Radix codonopsis</i> , <i>Atractylodis macrocephalae</i> , <i>Radix bupleuri</i> , <i>Cynomorii</i> , <i>Viticis negundinis</i> e <i>Semen persicae</i> .	Algumas raiz, rizomas e outras a planta inteira	Aquoso	Células macrófagos da linhagem RAW264.7 estimuladas com cigarro extrato de fumaça - <i>in vitro</i> e LPS com fumaça de cigarro - <i>in vivo</i>	Fan et al., 2018
14	Antocianinas: elfinidina-3-glucosídeo, cianidina-3-glucosídeo, delphinidina, e cianidina (<i>Eugenia brasiliensis</i>)	Frutos	Extraídas três vezes com mistura de EtOH / água / ácido fórmico	Extrato de fumaça de cigarro em células epiteliais de pequenas vias aéreas humanas (SAE) (<i>in vitro</i>)	Flores et al., 2012
15	<i>Psidium friedrichsthalianum</i> (O.Berg.) Nied. - Goiaba costariquenha	Frutos	metanolico/agua e fração de acetato de etila	Extrato de fumaça de cigarro em células epiteliais de pequenas vias aéreas humanas (SAE) (<i>in vitro</i>)	Flores et al., 2013
16	Platicodina D (<i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A.DC.)	Raízes	Produzido comercialmente	Inalação de fumaça de cigarro	Gao et al., 2017
17	Polissacarídeos (<i>Dendrobium huoshanense</i> C.Z. Tang et S.J.)	Caules	Etanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Ge et al., 2018
18	Fitoterápico Qingfei Xiaoyan Wan : <i>Ephedra Herba</i> , <i>Saigae Tataricae Cornu</i> , <i>Pheretima</i> , <i>Arctii Fructus</i> , <i>Lepidii Semen</i> , <i>Bovis Calculus Artifactus</i> , <i>Armeniacae Semen Amarum</i> ,		Metanólico	Modelo com histamina	Hou et al., 2014

e Gypsum Fibrosum / composto ativo
 efedrina

19	<i>Dioscorea batatas</i> Decne (inhame)	Raízes	Produzido comercialmente	Células de adenocarcinoma de pulmão humano linhagem A549: modelo com H ₂ O ₂	Hsu et al., 2013
20	Esteroides, alcaloides, sesquiterpenoides e flavonoides de <i>Physalis alkekengi</i> L. var. <i>franchetii</i> (Mast.) Makino (Solanaceae) - Jin-DengLong	Caules e frutos	Etanólico	Células de hepatoma murino Hepa 1c1c7, macrófagos murinos RAW 264.7 e células de Epitélio Brônquico Humano (BEAS-2B)	Hu et al., 2020
21	Fitoterápico Srolo Bzhtang : <i>Solms-laubachia eurycarpa</i> (Maxim.) Botsch. (<i>Brassicaceae</i>), <i>Bergenia purpurascens</i> (Hook. f. et Thoms.) Engl. (<i>Saxifragaceae</i>), <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (<i>Leguminosae</i>) and one Lac secreted by <i>Laccifer lacca</i> Kerr (<i>Lacciferidae</i> Cockerell)	Rizomas e raízes	Aquoso	Exposição a fumaça de cigarro – <i>in vitro</i>	Jing et al., 2019
22	Fitoterápico PM014 (fitoterápico modificado de Chung-Sang-Bo-Ha-Tang): Suckjihwag - <i>Rehmannia Radix Preparata</i> ; Mockdanpi - <i>Moutan Cortex</i> ; Omija - <i>Schisandrae Fructus</i> ; Chunmundong - <i>Asparagi Tuber</i> ; Hengin - <i>Armeniaca Semen</i> ; Hwangkum - <i>Scutellariae Radix</i> ; Baekbukuen - <i>Stemomae Radix</i>		Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro	Jung et al., 2013
23	Tuberostemonina N (<i>Stemona tuberosa</i> Lour.)	Raízes	Metanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Jung et al., 2015

24	Flos <i>Lonicerae japonicae</i> Thunb.	Pó de ervas	Etanólico	Administração de LPS	Kao et al., 2015
25	Eucalipitol (<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	-	-	Inalação de fumaça de cigarro	Kennedy-Feitosa et al., 2020
26	<i>Rumex vesicarius</i> L.	Folhas	Aquoso/metanólico	Contração da traqueia	Khan et al., 2015
27	Trans-anetol (Anis)	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Adminitração de LPS e PPE (Endopeptidase Suína Elastase Pancreática)	Kim et al., 2017
28	Fitoterápico Ssanghwa-Tang – Ssanghwa -Tang water extract: <i>Angelicae Gigantis Radix, Astragali Radix, Cnidii Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparata, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Cinnamon Bark, Zingiberis Rhizoma Crudus e Zizyphi Fructus.</i>	Produzido comercialmente	Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro e administração de LPS	Ko et al., 2017
29	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Folhas	fração de acetato de etila	Modelo com células humanas (monócitos) e extrato da fumaça de cigarro - <i>in vitro</i>	Koolheat et al., 2014
30	<i>Ligustrum lucidum</i> W.T.Ait.	Frutos	Aquoso	Injeção de fumaça condensada de cigarro e de LPS	Kwak & Lim et al., 2013
31	Imperatorium (<i>Angelicae Dahuricae</i> Radix e <i>Angelica dahurica</i> (Umbelliferae))	Raiz	Aquoso/etanólico (isolamento)	Injeção de fumaça condensada de cigarro e de LPS	Kwak & Lim et al., 2011
32	Imperatorium – <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cusson	Frutos secos	Aquoso, imperatorin com metanol	Injeção de fumaça condensada de cigarro e de LPS	Kwak & Lim, 2014
33	<i>Houttuynia cordata</i> Thunberg	Partes aéreas	Etanólico/metanólico	Administração de LPS	Lee et al., 2015
34	<i>Acanthopanax divaricatus</i> var. <i>albeofructus</i> (Araliaceae)	Trocós	Etanólico	Modelo com células de adenocarcinoma de pulmão humano linhagem A549 - <i>in vitro</i> e modelo com LPS - <i>in vivo</i>	Lee et al., 2016

35	Poliacetileno (<i>Dendropanax morbifera</i> H.Lév.)	Folhas	Metanólico	Inalação de fumaça de cigarro e injeção de LPS	Lee et al., 2017
36	Lignananas (<i>Magnolia fargesii</i> (Xinyi))	Botões de flores	Metanólico e frações	Fumaça de Cigarro Condensado em células epiteliais pulmonares- <i>in vitro</i> e exposição a fumaça de cigarro e LPS - <i>in vivo</i>	Lee et al., 2018
37	<i>Pistacia weinmannifolia</i> J.Poiss. ex Franch.	Raízes	Etanólico	Modelo celular tumoral de pulmão NCI-H292 – <i>in vitro</i> e exposição de fumaça de cigarro e LPS – <i>in vivo</i>	Lee et al., 2019
38	<i>Radix Platycodon</i> , <i>Flos Lonicera</i> e <i>Fructus Forsythia</i>	Ervas	Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro e injeção de LPS	Li et al., 2013
39	Silimarina (<i>Silybum marianum</i> (L) Gaertn- cardo leiteiro)	-	-	Inalação de fumaça de cigarro	Li et al., 2014
40	Fitoterápico Bufei Yishen (Rizoma de <i>Ginseng Radix</i> ; <i>Astragali Radix</i> ; <i>Corni Fructus</i> ; <i>Lycii Fructus</i> ; frutos de <i>Schisandrae Chinensis</i> ; <i>Epimedii Herba</i> ; <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> ; <i>Paeoniae Rubra Radix</i> ; <i>Pheretima</i> ; <i>Perillae Fructus</i> ; <i>Ardisiae Japonicae Herba</i> e <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i>) e Shu-Fei-Tie (<i>Sinapis Semen</i> , <i>Asari Radix et Rhizoma</i> , <i>Zingiberis Rhizoma</i> , <i>Corydalis Rhizoma</i> , <i>Genkwa Flos</i>)	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Exposição a fumaça de cigarro e a bactérias <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Li et al., 2016
41	Fitoterápico Decocção de recuperação pulmonar (Recuperating Lung Decoction – RLD): <i>Radix Astragalus</i> , <i>Aconitum carmichaelii</i> Debx., <i>Ramulus Cinnamomi</i> , <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz, <i>Radix Paeoniae Alba</i> , <i>Fructus Schisandrae Chinensis</i> , <i>Saposhnikovia divaricata</i> (Turcz.) Schischk, <i>Ophiopogon japonicus</i> (Linn. f.) Ker-	-	Aquoso/etanólico	Inalação de fumaça de cigarro e LPS	Li et al., 2017

Gawl, Glycyrrhizae Radix					
42	Fitoterápico Decocção de recuperação pulmonar (Recuperating Lung Decoction – RLD): Radix Astragalus, <i>Aconitum carmichaelii</i> Debx., Ramulus Cinnamomi, <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz, Radix Paeoniae Alba, Fructus Schisandrae Chinensis, <i>Saposhnikovia divaricata</i> (Turcz.) Schischk, <i>Ophiopogon japonicus</i> (Linn. f.) Ker-Gawl, Glycyrrhizae Radix	-	Aquoso/etanólico	Inalação de fumaça de cigarro e LPS	Li, C. et al., 2017
43	Kuwanon E, Kuwanon G e norartocarpanona (<i>Morus alba</i> L.)	Cascas das raízes	Etanólico/ metanólico (isolamento)	Modelo com células de adenocarcinoma de pulmão humano linhagem A549 e NO – <i>in vitro</i> e com administração de Lipopolissacarídeos (LPS) – <i>in vivo</i>	Lim, et al., 2013
44	Elemicina e miristicina (<i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton)	Folhas	Etanólico	Modelo com células de adenocarcinoma de pulmão humano linhagem A549 - <i>in vitro</i> e injeção de LPS - <i>in vivo</i>	Lim et al., 2014
45	Baicalina (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.)	Raízes	-	Extrato da fumaça de cigarro e células pneumocito humanos tipo II – <i>in vitro</i> e inalação de fumaça de cigarro – <i>in vivo</i>	Lixuan et al., 2010
46	Comprimidos de Chuan Bei Pi Pa: folhas de nêspera (<i>Eriobotrya japonica</i> Thunb), fritilar (<i>Fritillaria</i>), <i>Pinellia ternata</i> , flor de <i>Platycodon grandiflorus</i> e extratos de óleo de hortelã (<i>Mentha haplocalyx</i> Briq).	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Exposição a uma mistura de SO ₂ (60-120 ppm) e poluição pesada de o cigarro	Ma et al., 2019

47	<i>Zataria multiflora</i> Boiss e carvacrol C ₆ H ₃ CH ₃ (OH)(C ₃ H ₇)	Brotos e pó, respectivamente	Hidroetanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Mahtaj et al., 2015
48	Tomilho (<i>Thymus vulgaris</i> L.)		Extrato comercial hidroalcoólico	Modelo células humanas primárias linhagens 1401, 5401 e 904	Nabissi et al., 2018
49	Decocção Mundongcheongpye-eum: <i>Asteris Radix, Astragali Radix, Paeoniae Radix Alba, Glycyrrhizae Radix, Ginseng Radix, Liriopis Tuber, Angelicae Gigantis Radix, Schizandrae Fructus</i>	Produzido comercialmente	Aquoso	Modelo com células de adenocarcinoma de pulmão humano linhagem A549 – <i>in vitro</i> e lesão pulmonar por elastase – <i>in vivo</i>	Nam & Park, 2010
50	Naringina (<i>Citrus grandis</i> Tomentosa)	Cascas secas	Aquoso/etanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Nie et al., 2012
51	<i>Lonicera japonica</i> Thunb - Geum-eun- hwa (Jin-yin-hua)	Flor	Etanólico	Administração de LPS e solução de fumaça de cigarro	Park et al., 2014
52	Silibinina (<i>Silybum Marianum</i> (L) Gaertn)	-	-	Modelo com condensado de fumaça de cigarro e células tumoraes de pulmão (NCI-H292) – <i>in vitro</i> e fumaça de cigarro e LPS - <i>in vivo</i>	Park et al., 2016
53	<i>Physalis peruviana</i> L.	Folhas	Metanólico	Modelo de exposição fumaça de cigarro e injeção de LPS – <i>in vitro</i>	Park et al., 2017
54	Timosaponina A-III (<i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge)	Rizomas	Metanólico	Administração de LPS	Park et al., 2018
55	Fitoterápico das plantas: <i>Arctium lappa L., Plantago major</i> L., <i>Mikania glomerata</i> Spreng e <i>Equisetum arvense L.</i>	Folhas	Etanólico	Inalação de fumaça de cigarro	Possebon et al., 2018
56	Fitoterápico Bresol: <i>Curcuma longa, Trikatu, Triphala, Cinnamomum zeylanicum, Elettaria cardamomum,</i>	Rizomas, frutos, casca, folhas, frutos, tubérculos, flor, planta	Produzido comercialmente	Inalação de fumaça de cigarro	Rafiq et al., 2013

	<i>Cinnamomum tamala</i> , <i>Embelia ribes</i> , <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Mesua férrea</i> , <i>Ocimum sanctum</i> e <i>Adhatoda vasica</i>	inteira.			
57	Fitoterápico UNIM-352 : <i>Linum usitatissimum</i> , <i>Trigonella foenum-graecum</i> , <i>Allium sativum</i> , <i>Strychnos potatorum</i> , <i>Caesalpinia bonducella</i> e <i>Pongamia glabra</i>		Aquoso	Administração de ovalbumina e hidróxido de alumínio – <i>in vivo</i>	Rai et al., 2015
58	Resveratrol oligômeros Suffruticosol A (<i>Peaonia lactiflora</i> Pall.)	Cascas das sementes	Etanólico	Modelo com células RAW264.7 – <i>in vitro</i> e exposição a fumaça de cigarro e LPS – <i>in vivo</i>	Ryu et al., 2015
59	Composto S-Pentasinina (<i>Petasites formosanus</i> Kitamura)	Partes aéreas	Produzido comercialmente	Modelo com ovalbumina - <i>in vitro/in vivo</i>	Shih et al., 2011
60	Fitoterápico Hwangryunhaedok-tang : <i>Gardeniae Fructus</i> , <i>Coptidis Rhizoma</i> , <i>Phellodendri Cortex</i> e <i>Scutellariae Radix</i>)	-	Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro e injeção de LPS	Shin et al., 2017
61	Fitoterápico Gamijinhae-tang : <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino, <i>Raphanus sativus</i> var. <i>hortensis</i> for. <i>acanthiformis</i> MAKINO, <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge. var. <i>membranaceus</i> , <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz., <i>Poria cocos</i> Wolff, <i>Pinellia ternate</i> (Thunb.) Breit., <i>Citrus unshiu</i> Markovich, <i>Angelica gigas</i> NAKAI, <i>Liriope platyphylla</i> F. T. Wang & T. Tang, <i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle, <i>Anthriscus sylvestris</i> , <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill, <i>Morus alba</i> L., <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Sinapis sêmen</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	-	Aquoso	Modelo de exposição a Elastase Pancreática Porcina (PPE -Porcine Pancreatic Elastase) e LPS	Sohn et al., 2013

FISCH.					
62	Polissacarídeos de <i>Dendrobium officinale</i> Kimura	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Modelo com células epiteliais pulmonares (células MLE-12) e extrato da fumaça de cigarro – <i>in vitro</i> e inalação de fumaça de cigarro – <i>in vivo</i>	Song et al., 2016
63	<i>Ophiocordyceps sinensis</i> (Berk.) G.H.Sung	Cogumelo (pó seco)	Aquoso	Modelo com extrato aquoso de fumaça de cigarro	Sun et al., 2018
64	Composto Andrographolide (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Ness)	Folhas	Produzido comercialmente	Modelo com células de Epitélio Brônquico Humano (BEAS-2B) e extrato de fumaça de cigarro / Exposição de fumaça de cigarro e bactéria <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	Tan et al., 2015
65	Composto Andrographolide (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Ness)	Folhas	Produzido comercialmente	Modelo com células de Epitélio Brônquico Humano (BEAS-2B) e extrato de fumaça de cigarro	Tan et al., 2018
66	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Folhas	Etanólico	Indução por exposição a fumaça de cigarro	Wang et al., 2010
67	Decocção <i>Radix Stemonae</i> : <i>Stemona tuberosa</i> Lour, <i>Stemona japônica</i> (Blume) Miquel. e <i>Stemona sessilifolia</i> (Miq.) Miq.	Raízes	Etanólico	Inalação de fumaça de cigarro e LPS	Wang et al., 2016
68	Óleo essencial de eucalipto	Folhas	Produzido comercialmente	Modelo com administração LPS e <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Wang et al., 2017
69	Composoto ativo S-allyl mercaptocysteine (Alho)	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Modelo com linha de células da glândula submucossal das vias aéreas humanas (SPC-A1) e uso de	Yang et al., 2016

LPS					
70	Composto ativo Stemonina (<i>Stemona tuberosa</i> Lour.)	Raízes	-	Modelo com suspensão de Material Particulado 2.5 µm (PM2,5)	Zhang et al., 2017
71	Composto Bixina (<i>Bixa orellana</i> L.)	Sementes	Produzido comercialmente	Modelo com células de Epitélio Brônquico Humano (BEAS-2B) – <i>in vitro</i> e com SiO ₂ , material particulado 2,5 µm (PM2,5)	Zhang et al., 2018
72	Fitoterápico formula Bufei Yishen: <i>Ginseng Radix et Rhizoma; Astragali Radix; Corni Fructus; Lycii Fructus; Schisandrae Chinensis Fructus; Epimedii Herba; Fritillariae Thunbergii Bulbus; Paeoniae Rubra Radix; Pheretima; Perillae Fructus; Ardisiae Japonicae Herba e Citri Reticulatae Pericarpium.</i>	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Modelo de exposição a fumaça de cigarro e injeção de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zhao et al., 2018
73	Fitoterápico formula Bufei Yishen: <i>Ginseng Radix et Rhizoma; Astragali Radix; Corni Fructus; Lycii Fructus; Schisandrae Chinensis Fructus; Epimedii Herba; Fritillariae Thunbergii Bulbus; Paeoniae Rubra Radix; Pheretima; Perillae Fructus; Ardisiae Japonicae Herba e Citri Reticulatae Pericarpium.</i>	Produzido comercialmente	Produzido comercialmente	Modelo de exposição a fumaça de cigarro e injeção de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zhao P. et al., 2018
74	Fitoterápico formula Bufei Jianpi: <i>Astragali Radix, Polygonati Rhizoma, Codonopsis Radix, Atractylodis Macrocephalae</i> <i>Rhizoma, Poria, Fritillariae Thunbergii Bulbus, Magnoliae Officinalis Cortex, Citri Reticulatae Pericarpium, Asteris Tatarici Radix, Pheretima, Ardisiae</i>	-	-	Modelo de exposição a fumaça de cigarro e injeção de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zhao et al., 2018

Japonicae Herba e Epimedii Herba

75	Jaboticabino (<i>Myrciaria cauliflora</i> (Mart.) O.Berg.)	Madeira, folhas e fruto	Metanólico/aquoso (isolamento)	Modelo com células epiteliais de pequenas vias aéreas humanas (SAE), células de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) e extrato da fumaça de cigarro	Zhao et al., 2019
76	Alcaloides Indólicos (<i>Alstonia scholaris</i> (L.) R. Br.)	Folhas	Etanólico	Instilação traqueal direta de elastase pancreática suína	Zhao et al., 2020
77	Fitoterápico Liu junzi Tang : Ginseng, <i>Atractylodes</i> , <i>Poria cocos</i> , <i>Glycyrrhizae</i> , <i>Pericarpium Citri Reticulatae</i> e <i>Pinellia ternata</i>		Aquoso	Inalação de fumaça de cigarro	Zhou et al., 2016
78	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. (Cucurbitaceae)	Cascas	Aquoso	Modelo com células de neutrófilos humanas – <i>in vitro</i> e administração de LPS – <i>in vivo</i>	Zioud et al., 2015
79	<i>Punica granatum</i> e <i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. (Cucurbitaceae)	Cascas	Aquoso	Administração de LPS	Zioud et al., 2019

As fórmulas de fitoterápicos chineses, são produzidas a partir de várias ervas e sua eficácia é atribuída a mistura de vários compostos químicos (Hou et al., 2014). O PM014, Bresol, Decocção de recuperação pulmonar (Recuperating Lung Decoction – RLD), Gamijinhae-tang, Liujunzi Tang, Decocção Mundongcheongpye-eum, fórmula de grânulos Jianpiyifei II e Bufeí Yishen, são alguns dos medicamentos chineses que demonstraram eficácia no tratamento de doenças pulmonares crônicas nos últimos dez anos (Nam & Park, 2010; Jung et al., 2013; Rafiq et al., 2013; Sohn et al., 2013; Zhou et al., 2016; Li et al., 2017; Park et al., 2017; Fan et al., 2018; Zhao et al., 2018; Zhao et al., 2018).

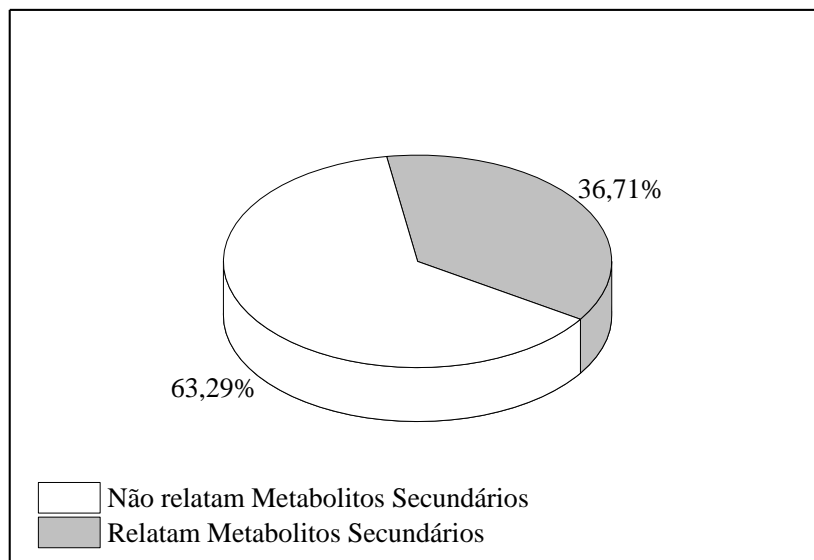
A bronquite crônica e enfisema pulmonar são doenças pulmonares crônicas caracterizadas por uma inflamação progressiva e redução do fluxo de ar nas vias aéreas. Esta lesão pulmonar é decorrente do aumento do número de células inflamatórias como neutrófilos, macrófagos, mediadores inflamatórios nas vias aéreas e parênquima pulmonar, além de liberar espécies de oxigênio reativo (do inglês Reactive Oxygen Species - ROS), citocinas, quimiocinas e elastase (Kim et al., 2017; Ryu et al., 2015). Os mediadores pró-inflamatórios que estão envolvidos nesta patologia são fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina (IL-1, IL-6, IL-8), leucotrienos B4 e fator de ativação de plaquetas (PAF) (Zioud et al., 2015).

A ativação das células inflamatórias é decorrente de seu excesso nos tecidos, por exemplos, os neutrófilos desempenham um papel fundamental na defesa contra micro-organismos invasores, porém quando em excesso, migram para locais inflamatórios liberando proteases, peptídeos bactericidas e grandes quantidades de ROS que agravam o estresse oxidativo intracelular (Zioud et al., 2019). A inibição do estresse oxidativo e a resposta inflamatória são alvos para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para essas doenças, pois eles são partes importantes da fisiopatologia das doenças pulmonares crônicas (Zioud et al., 2019; Hu et al., 2020). A terapia mais utilizada são os corticosteroides inalatórios, beta-agonistas de longa duração e antagonistas muscarínicos de longa duração, bem como a combinação dos mesmos. Todavia, o uso destes por um período prolongado desencadeia alguns efeitos colaterais com osteoporose, hemorragia do trato digestivo e formação de catarata (Zhao et al., 2020). Plantas medicinais como a *Citrillus colocynthis*, *Punica granatum*, *Physalis Calyx* e *Alstonia scholaris* apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante.

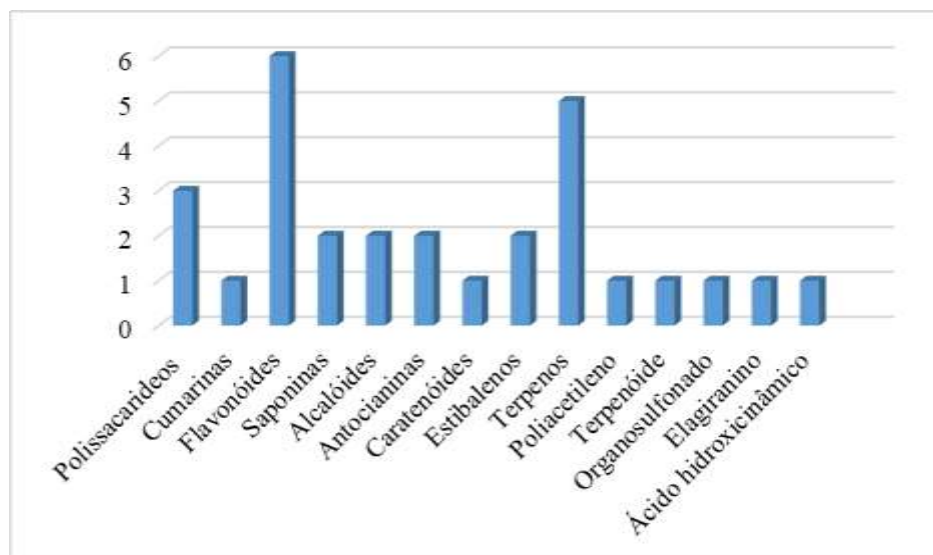
Os metabolitos secundários têm propriedades farmacológicas como ação anti-inflamatória, antioxidante, anti-hipertensiva, antiviral, entre outras, sendo muito utilizadas para o tratamento de diversas doenças. Com o avanço da ciência das últimas décadas, tornou-se possível o isolamento destes princípios ativos, facilitando assim o desenvolvimento dos fitoterápicos. Dentre as classes destes princípios ativos os flavonoides, antocianinas, saponinas, cumarinas, esteroides, alcaloides, triterpenos, sesquiterpenóides, polissacarídeos, lactona diterpenoide, lignanas, caratenóides, monoterpenos entre outros, possuem atividade anti-inflamatória e antioxidante, que os tornam futuros candidatos a fitoterápicos a serem utilizados no tratamento de doenças pulmonares crônicas (Silva et al., 2020; Pereira & Cardoso, 2012). Dos artigos analisados 63,29% (50 artigos) dos trabalhos não relatam os princípios ativos das plantas e 36,71% (29 artigos), relataram os constituintes fitoquímico das plantas medicinais mencionadas no estudo (Figura 3A). Destes trabalhos que relatam os princípios ativos 6 descrevem a classe dos flavonóides com atividade farmacológica no tratamento de doenças pulmonares crônicas, seguido da classe dos terpenos citados em 5 artigos (Figura 3B).

Figura 3. Gráficos de descrição das plantas e das classes de metabólitos secundários identificados nos artigos, Teresina – PI, 2021.

A) Descrição das plantas versus metabólitos secundários



B) Classes de metabólitos secundários com ação no tratamento das DPOC's relatados nos artigos selecionados



Fonte: Autores.

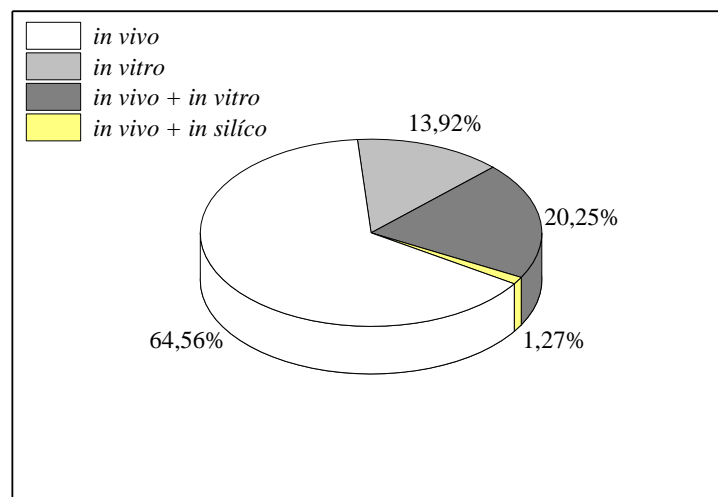
Os princípios ativos como a Forsitiasida (Cheng et al., 2015), polissacarídeos encontrados em *Astragalus*, *Codonopsis pilosula* e *D. officinale* (Chu et al., 2016; Song et al., 2016), Trans-anetol (Kim et al., 2017), cravacol (Boskabady & Mahtaj, 2014; Boskabady & Mhataj, 2015; Mahtaj et al., 2015), imperatorium (Kwak & Lim, 2011; Kwak & Lim, 2014), Naringina (Nie et al., 2012), Platicodina D (Gao et al., 2017), Stemonina (Zhang et al., 2017), S-allyl mercaptocysteine (SAMC) (Yang et al., 2016), ácido elágico (Dastmalchi et al., 2012), tuberostemonina N (Jung et al. 2015), poliacetileno 16-hidroxi-9,17-octadecadieno-12,14-diyácidoico (Lee et al., 2017), Resveratrol (Chen et al., 2016), timosaponina A-III (Park et al., 2018),

Andrographolide (Tan et al., 2015; Tan et al., 2018), elfinidina-3-glucosídeo, cianidina-3-glucosídeo, delfinidina, e cianidina (Flores et al., 2012), Silimarina (Li et al., 2014), kuwanon E, kuwanon G e norartocarpanona (Lim et al., 2013), jабoticabino (Zhao et al., 2019), Silibinina (Park et al., 2016), Bixina (Zhang et al., 2018), Morina (Cai et al., 2018), Eucalipitol (Kennedy-Feitosa et al., 2020), resveratrol oligômeros Suffruticosol A (Ryu et al., 2015), Baicalina (Lixuan et al., 2010) e S-Pentasina (Shih et al., 2011) foram os que apresentaram eficácia no tratamento experimental de doenças respiratórias crônicas.

Compostos como baicalina, silimarina e cravacol possuem a atividade de inibir a produção de células inflamatórias como os neutrófilos, macrófagos, linfócitos e leucócitos (Lixuan et al., 2010; Li et al., 2014; Boskabady & Mhataj, 2015). Compostos como o Resveratrol e a Bixina inibem o TGF- β (Chen et al., 2016; Zhang et al., 2018); os polissacarídeos de *Astragalus*, *C. pilosula* e *D. officinale* inibem a produção de citocinas Interleucina -6 e -8 (IL-6 e -8) (Chu et al., 2016; Song et al., 2016) bem como outros metabolitos secundários (Flores et al., 2012; Kim et al., 2017; Zhao et al., 2019); Fortisiasida, Timosaponina A-III e Morina inibem a Interleucina 1 β (Cheng et al., 2015; Cai et al., 2018; Park et al., 2018); Platocodina D (Gao et al., 2017), Stemonina (Zhang et al., 2017) e Tuberstemonia N (Jung et al., 2015) apresentaram atividade inibitória do fator de necrose tumoral α (TNF- α).

As doenças pulmonares crônicas são oriundas de diversos fatores como genéticos, exposição prolongada a poeira e gases nocivos, sendo o mais agravante a exposição a fumaça de cigarro, seja o tabagismo ativo ou passivo. Esses fatores são então explanados pelo meio científico como forma de desenvolvimento de modelos *in vivo*, *in vitro* e *in silico* utilizados como forma de avaliar a eficácia de compostos fitoterápicos. Dos artigos analisados 64,56% dos trabalhos utilizaram modelos *in vivo*, 20,25% modelos *in vivo* e *in vitro*, 13,92% apenas com modelo *in vitro* e 1,27% com modelos *in vivo* e *in silico* (Figura 4). As investigações de fitoterapias para as DPOC utilizaram diversos modelos de indução, como indução com células pulmonares primárias humanas (1401, 5401 e 904) (Nabissi et al., 2018), células da linhagem A549 (Park et al., 2016; Lee et al., 2018; Lee et al., 2019), injeção de Lipopolissacarídeos (LPS) (Fan et al., 2018; Park et al., 2018; Zioud et al., 2019) contração da traqueia de ratos com KCl (Águila et al., 2015; Khan et al., 2015; Arefani et al., 2018), material particulado 2,5 μ m (Chu et al., 2016; Zhang et al., 2017; Zhang et al., 2018), células RAW264.7 (Fan et al., 2018), ovalbumina (Shih et al., 2011) entre outros modelos, sendo comumente associados a um outro tipo de indutor. Mas os mais utilizados foram modelos com fumaça de cigarro, na forma de inalação ou de extrato condensado (Zhao et al., 2019; Carvalho et al., 2020; Kennedy-Feitosa et al., 2020).

Figura 4. Relação dos modelos experimentais utilizados para na avaliação de eficácia das plantas/fitoterápicos, Teresina – PI, 2021.



Fonte: Autores.

A partir desses modelos é possível identificar a existência dos mediadores inflamatórios apresentados anteriormente, validando assim o uso dos mesmos como forma de avaliar as terapias fitoterápicas. Dentre esses modelos uso de cigarros é assim o mais explanado, por ser um modelo mais acessível. A fumaça de cigarro é uma mistura complexa de mais de 7000 compostos químicos e seu extrato é rico de altos níveis de radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e compostos orgânicos que causam estresse oxidativo, dependendo também da composição dos cigarros utilizados (Flores et al., 2012; Shin et al., 2017). Considerada como estímulo potente para inflamação pulmonar, já que aumenta o recrutamento das células inflamatórias como neutrófilos e eleva a produção de ROS nas vias aéreas (Ryu et al., 2015). Está relacionada não somente a doenças pulmonares crônicas mais também ao câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral (Wang et al., 2010). Com isso, nos artigos analisados, este modelo de indução com fumaça de cigarro, demonstraram serem eficazes para descrever a patologia das doenças pulmonares crônicas sendo possível a avaliação das plantas e fitoterápicos utilizados, pois demonstraram diminuir o número de células inflamatórias e do estresse oxidativo nas vias aéreas.

4. Considerações Finais

O uso da Medicina Tradicional China tem-se destacado no tratamento destas enfermidades e pode-se concluir que as plantas medicinais são fontes ricas em metabolitos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes como os flavonoides, terpenos, saponinas, cumarinas e alcaloides, capazes de eliminar os radicais livres e diminuir as células e citocinas inflamatórias em modelos de testes *in vitro* e *in vivo*. Ressaltando a importância e a necessidade de se aprimorar e desenvolver mais trabalhos em busca de novos tratamentos voltados as doenças pulmonares crônicas utilizando plantas medicinais.

Tendo em vista a relevância desta revisão, que ressalta as pesquisas científicas com plantas medicinais no tratamento da DPOC, tem-se como interesse futuro, por parte dos autores, a realização de testes farmacológicos *in vivo* para avaliar a ação terapêutica de extratos de planta medicinal no tratamento desta enfermidade. Este será apresentado em congressos, em banca de defesa de dissertação de mestrado bem como publicado na forma de artigo científico.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI).

Referências

- Águila, L., Ruedlinger, J., Mansilla, K., Ordenes, J., Salvatici, R., Campos, R. R., & Romero, F. (2015). Relaxant effects of a hydroalcoholic extract of *Ruta graveolens* on isolated rat tracheal rings. *Biological Research*, 48(28).
- Araújo, K. R. M., Kerntopf, M. R., Oliveira, D. R., Menezes, I. R. A., & Brito Júnior, F. E. (2012). Plantas medicinais no tratamento de doenças respiratórias na infância: uma visão do saber popular. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 13(3), 659-666.
- Arefani, S., Mehran, S. M. M., Moladoust, H., Norasfard, M. R., Ghorbani, A., & Abedinzade, M. (2018). Effects of standardized extracts of *Lamium album* and *Urtica dioica* on rat tracheal smooth muscle contraction. *Journal of Pharmacopuncture*, 21(2), 70-75.
- Argenta, S. C., Argenta, L. C., Giacomelli, S. R., & Cezarotto, V. S. (2011). Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. *Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI*, 7(12), 51-60.
- Bachoual, R., Talmoudi, W., Boussetta, T., Braut, F., & El-Benna, J. (2011). An aqueous pomegranate peel extract inhibits neutrophil myeloperoxidase in vitro and attenuates lung inflammation in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 1224-1228.
- Badke, M. R.; Cogo, S. B.; Ilha, A. G.; Heisler, E. V.; Schimith, M. D.; & Sacramento, H. T. (2019). Panorama brasileiro dos serviços de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista de Enfermagem da UFSM*, 9, 1-19.
- Bao, Y., Gao, Y., Koch, E., Pan, X., Jin, Y., & Cui, X. (2015). Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine*, 22, 504-509.
- Borges, L. P., & Amorim, V. A. (2020). Metabólitos secundários de plantas. *Revista Agrotecnologia*, 119(1), 54-67.
- Boskabady, M. H. & Mhataj, L. G. (2014). Effect of the *Zataria multiflora* on Systemic Inflammation of Experimental Animals Model of COPD. *BioMed Research International*, 2014, 802189.
- Boskabady, M. H. & Mahtaj, L. G. (2015). Lung inflammation changes and oxidative stress induced by cigarette smoke exposure in guinea pigs affected by *Zataria multiflora* and its constituent, carvacrol. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(39).
- Cai, B., Gan, X., He, J., He, W., Qiao, Z., Ma, B., & Han, Y. (2018). Morin attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation through inhibition of PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 63, 198-203.
- Carneiro, F. M., Silva, M. J. P. da, Borges, L. L., Albernaz, L. C., & Costa, J. D. P. (2014). Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. *Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais – UEG/Câmpus de Iporá*, 3(2), 44-75, ISSN 2238-3565.
- Carvalho, G. F. S., Marques, L. K., Sousa, H. G., Silva, L. R., Ferreira, D. C. L., Amaral, F. P. de M. do, Maia Filho, A. L. M., Figueiredo-Silva, J., Alves, W. dos S., Oliveira, M. das D. A., Costa Júnior, J. S. da, Costa Junior, F. L. C., Ramos, R. M., Rai, M., & Uchôa, V. T. (2020). Phytochemical study, molecular docking, genotoxicity and therapeutic efficacy of the aqueous extract of the stem bark of *Ximenia americana* L. in the treatment of experimental COPD in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112259.
- Carvalho-Pinto, R., Silva, I. T. da, Navacchia, L. Y. K., Granja, F. M., Marques, G. G., Nery, T. de C. dos S., Fernandes, F. L. A., Cukier, A., & Stelmach, R. (2019). Exploratory analysis of requests for authorization to dispense high-cost medication to COPD patients: the São Paulo “protocol”. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45(6), e20180355.
- Chen, J., Yang, X., Zhang, W., Peng, D., Xia, Y., Lu, Y., Han, X., Song, G., Zhu, J., & Liu, R. Therapeutic Effects of Resveratrol in a Mouse Model of LPS and Cigarette Smoke-Induced COPD. *Inflammation*, 2016.
- Cheng, L., Li, F., Ma, R., & Hu, X. (2015). Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB. *International Immunopharmacology*, 28, 494-499.
- Chu, X., Liu, X.-J., Qiu, J.-M., Zeng, X.-L., Bao, H.-R., & Shu, J. (2016). Effects of *Astragalus* and *Codonopsis pilosula* polysaccharides on alveolar macrophage phagocytosis and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease mice exposed to PM2.5. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 76-84.
- Dastmalchi, K., Flores, G., Wu, S.-B., Ma, C., Dabo, A. J., Whalen, K., Reynertson, K. A., Foronjy, R. F., D'Armiento, J. M., & Kennelly, E. J. (2012). Edible *Myrciaria vexator* fruits: Bioactive phenolics for potential COPD therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, 4549-4555.
- Dourado, V. Z., Tanni, S. E., Vale, S. A., Faganello, M. M., Sanchez, F. F., & Godoy, I. (2006). Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32(2), 161-171.
- Fan, L., Chen, R., Li, L., Liang, Z., Yu, X., Huang, K., Yin, S., Wu, L., Chen, Y., Xu, Y., Wang, Q., & Lin, L. Protective Effect of Jianpiyifei II Granule against Chronic Obstructive Pulmonary Disease via NF-κB Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Farias, G. M. S. & Martins, R. M. L. (2013). Qualidade de Vida da Pessoa com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Millenium*, 2013, 45, 195-209.

- Fernandes, F. L. A., Cukier, A., Camelier, A. A., Fritscher, C. C., Costa, C. H., Pereira, E. D. B., Godoy, I., Cançado, J. E. D., Romaldini, J. G., Chatkin, J. M., Jardim, J. R., Rabahi, M. F., Nucci, M. C. N. M., Sales, M. P. U., Castellano, M. V. C. O., Aidé, M. A., Teixeira, P. J. Z., Maciel, R., Corrêa, R. A., Stírbulov, R., Athanazio, R. A., Russo, R., Minamoto, S. T., & Lundgren, F. L. C. (2017). Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(4), 290-301.
- Flores, G., Dastmalchi, K., Paulino, S., Whalen, K., Dabo, A. J., Reynertson, K. A., Foronjy, R. F., D'Armiento, J. M., & Kennelly, E. J. (2012). Anthocyanins from *Eugenia brasiliensis* edible fruits as potential therapeutics for COPD treatment. *Food Chemistry*, 134, 1256-1262.
- Flores, G., Dastmalchi, K., Wu, S.-B., Whalen, K., Dabo, A.J., Reynertson, K. A., Foronjy, R. F., D'Armiento, J. M., & Kennelly, E. J. (2013). Phenolic-rich extract from the Costa Rican guava (*Psidium friedrichsthalianum*) pulp with antioxidant and anti-inflammatory activity. Potential for COPD therapy, *Food Chemistry*, 2013.
- Gao, W., Guo, Y., & Yang, H. (2017). Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *International Immunopharmacology*, 47, 53-58.
- Ge, J.-C., Zha, X.-Q., Nie, C.-Y., Yu, N.-J., Li, Q.-M., Peng, D.-Y., Duan, J., Pan, L.-H., & Luo, J.-P. (2018). Polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* stems alleviates lung inflammation in cigarette smoke-induced mice. *Carbohydrate Polymers*, 189, 289-295.
- Hou, Y.; Cheng, B.; Zhou, M.; Fang, R.; Jiang, M.; Hou, W.; & Bai, G. (2014). Searching for Synergistic Bronchodilators and Novel Therapeutic Regimens for Chronic Lung Diseases from a Traditional Chinese Medicine, Qingfei Xiaoyan Wan. *PLoS ONE*, 9(11), e113104.
- Hsu, J.-Y., Chu, J.-J., Chou, M.-C., & Chen, Y.-W. (2013). Dioscorin Pre-treatment Protects A549 Human Airway Epithelial Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress. *Inflammation*, 36(5), 1013-1019.
- Hu, H.-X., Xu, L.-T., Gao, H., Lv, H., Huang, M., Fang, K.-L., Wang, S.-Q., Zhao, B.-B., Ren, D.-M., Wang, X.-N., Lou, H.-X., & Shen, T. Chemical Constituents from *Physalis calyx* seu Fructus and Their Inhibitory Effects against Oxidative Stress and Inflammatory Response. *Planta Med*, 2020.
- Jing, L.; Su, S.; Zhang, D.; Li, Z.; Lu, D.; & Ge, R. (2019). Srolo Bzhtang, a traditional Tibetan medicine formula, inhibits cigarette smoke induced airway inflammation and muc5ac hypersecretion via suppressing IL-13/STAT6 signaling pathway in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 235, 424-434.
- Jung, K.-H., Haam, K.-K., Park, S., Kim, Y., Lee, S. R., Lee, G., Kim, M., Hong, M., Shin, M., Jung, S., & Bae, H. (2013). The standardized herbal formula, PM014, ameliorated cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(219).
- Jung, K.-H., Kil, Y.-S., Jung, J., Park, S., Shin, D., Lee, K., Seo, E.-K., & Bae, H. (2015). Tuberostemonine N, an active compound isolated from *Stemona tuberosa*, suppresses cigarette smoke-induced sub-acute lung inflammation in mice. *Phytomedicine*, 15(54).
- Kao, S.-T., Liu, C.-J., & Yeh, C.-C. Protective and immunomodulatory effect of flos *Lonicerae japonicae* by augmenting IL-10 expression in a murine model of acute lung inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015.
- Kennedy-Feitosa, E., Oliveira-Melo, P., Evangelista-Costa, E., Serra, D. S., Cavalcante, F. S. Á., Ponte, E. L., Barbosa, R., Silva, R. E. R., Assreuy, A. M. S., Leal-Cardoso, J. H., & Lima, C. C. (2020). Eucalyptol reduces airway hyperresponsiveness in rats following cigarette smoke-exposed. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 61, 101887.
- Khan, I. A., Janbaz, K. H., Aziz, A., Sattar, M., Munawar, S. H., Manzoor, Z., Raza, M. A., Fatima, G., & Hannan, A. (2015). Tracheal relaxant effect of aqueous-methanol leaf extract of *Rumex vesicarius* L. in rabbits. *Scientific Research and Essays*, 10(4), 150-155.
- Kim, K.Y., Lee, H. S., & Seol, G. H. (2017). Anti-inflammatory effects of *trans*-anethole in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 925-930.
- Ko, J.-W., Shin, N.-R., Park, S.-H., Lee, I.-C., Ryu, J.-M., Cho, Y.-K., Kim, J.-C., Seo, C.-S., & Shi, I.-S. (2017). Ssanghwa-Tang, a traditional herbal formula, suppresses cigarette smoke-induced airway inflammation via inhibition of MMP-9 and Erk signaling. *Mol Cell Toxicol*, 13, 295-304.
- Kooltheat, N., Sranujit, R. P., Chumark, P., Potup, P., Laytragoon-Lewin, N., & Usuwanthim, K. (2014). An Ethyl Acetate Fraction of *Moringa oleifera* Lam. Inhibits Human Macrophage Cytokine Production Induced by Cigarette Smoke. *Nutrients*, 6, 697-710.
- Kwak, H. G. & Lim, H. B. (2011). Inhibitory Effects of Angelicae Dahuricae Radix Extract on COPD induced by Cigarette Smoke Condensate and Lipopolysaccharide in Mice. *Korean J. Medicinal Crop Sci*, 19(5), 380-387.
- Kwak, H. G. & Lim, H.-B. (2013). *Ligustrum lucidum* Fruits Extract Inhibits Acute Pulmonary Inflammation in Mice. *Korean J. Medicinal Crop Sci*, 21(5), 323-328.
- Kwak, H.-G. & Lim, H.-B. (2014). Inhibitory effects of *Cnidium monnieri* fruit extract on pulmonary inflammation in mice induced by cigarette smoke condensate and lipopolysaccharide. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(9), 641-647.
- Lee, J. H., Ahn, J. A., Kim, J. W., Lee, S. G., & Kim, H. P. Flavonoids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* attenuate lung inflammation in mice. *Arch. Pharm. Res*, 2015.
- Lee, J. H., Sun, Y. N., Kim, Y. H., Lee, S. K., & Kim, H. P. (2016). Inhibition of Lung Inflammation by *Acanthopanax divaricatus* var. *Albeofructus* and Its Constituents. *Biomol Ther*, 24(1), 67-74.
- Lee, J.-W., Ryu, H. W., Lee, S. U., Son, T. H., Park, H. A., Kim, M. O., Yuk, H. J., Ahn, K.-S., & Oh, S.-R. (2017). Protective effect of polyacetylene from *Dendropanax morbifera* Leveille leaves on pulmonary inflammation induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide. *Journal of Functional Foods*, 32, 358-366.

- Lee, J.-W., Ryu, H. W., Lee, S. U., Kim, M.-G., Kwon, O.-K., Kim, M. O., Oh, T. K., Lee, J. K., Kim, T. Y., Lee, S. W., Choi, S., Li, W.-Y., Ahn, K.-S., & Oh, S.-R. (2019). *Pistacia weinmannifolia* ameliorates cigarette smoke and lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation by inhibiting interleukin-8 production and NF- κ B activation. *International Journal Of Molecular Medicine*, 44, 949-959.
- Lee, S.-U., Ryu, H. W., Lee, S., Shin, I.-S., Choi, J.-H., Lee, J.-W., Lee, J., Kim, M. O., Lee, H.-J., Ahn, K.-S., Hong, S.-T., & Oh, S.-R. (2018). Lignans Isolated From Flower Buds of *Magnolia fargesii* Attenuate Airway Inflammation Induced by Cigarette Smoke *in vitro* and *in vivo*. *Frontiers in Pharmacology*, 9(970).
- Li, C., Shi, Q., Yan, Y., Kong, Y., Meng, Y.Y., Wang, T., Zhang, X., Bao, H., & Li, Y. Recuperating Lung Decoction Attenuates the Oxidative Stress State of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Inhibiting the MAPK/AP-1 Signal Pathway and Regulating γ -GCS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Li, C., Yan, Y., Shi, Q., Kong, Y., Gao, L., Bao, H., & Li, Y. (2017). Recuperating lung decoction attenuates inflammation and oxidation in cigarette smoke-induced COPD in rats via activation of ERK and Nrf2 pathways. *Cell Biochem Funct.*, 35.
- Li, D., Xu, D., Wang, T., Shen, Y., Guo, S., Zhang, X., Guo, L., Li, X., Liu, L., & Wen, F. Silymarin Attenuates Airway Inflammation Induced by Cigarette Smoke in Mice. *Inflammation*, 2014.
- Li, Y., Tian, Y.-G., Li, J.-S., Dong, Y.-Q., Wang, M.-H., Feng, S.-X., Li, L.-L., Mao, J., Wang, L.-L., & Luo, S. Bufei Yishen granules combined with acupoint sticking therapy suppress oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease rats: via regulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016.
- Li, Y.-H., Zheng, F.-j., Huang, Y., Zhong, X.-g., & Guo, M.-z. (2013). Synergistic Anti-inflammatory Effect of Radix Platycodon in Combination with Herbs for Cleaning-heat and Detoxification and Its Mechanism. *Chin J Integr Med*, 19(1), 29-35.
- Lim, H. J., Jin, H.-G., Woo, E.-R., Lee, S. K., & Kim, H. P. (2013). The root barks of *Morus alba* and the flavonoid constituents inhibit airway inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 149, 169-175.
- Lim, H. J., Woo, K. W., Lee, K. R., Lee, S. K., & Kim, H. P. (2014). Inhibition of Proinflammatory Cytokine Generation in Lung Inflammation by the Leaves of *Perilla frutescens* and Its Constituents. *Biomolecules Therapeutics*, 22(1), 62-67.
- Lixuan, Z., Jingcheng, D., Wenqin, Y., Jianhua, H., Baojun, L., & Xiaotao, F. (2010). Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF- κ B activation in cigarette smoke induced inflammatory models. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 23, 411-419.
- Ma, X., Liu, A., Liu, W., Wang, Z., Chang, N., Li, S., Li, J., Hou, Y., & Bai, G. (2019). Analyze and Identify Peiminine Target EGFR Improve Lung Function and Alleviate Pulmonary Fibrosis to Prevent Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Phosphoproteomics Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 10(737).
- Maciel, M. A. M., Pinto, A. C., Veiga Jr, V. F., Grynberg, N. F., & Echevarria, A. (2002). Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, 25(3), 429-438.
- Mahtaj, L. G., Feizpour, A., Kianmehr, M., Soukhtanloo, M., & Boskabady, M. H. (2015). The effect of carvacrol on systemic inflammation in guinea pigs model of COPD induced by cigarette smoke exposure. *Pharmacological Reports*, 67, 140-145.
- Menezes, A. M. B. (1997). Epidemiologia da bronquite crônica e do enfisema (DPOC): até onde sabemos? *Jornal Pneumologia*, 23(3), 153-157.
- Nabissi, M., Marinelli, O., Morelli, M. B., Nicotra, G., Iannarelli, R., Amantini, C., Santoni, G., & Maggi, F. (2018). Thyme extract increases mucociliary-beating frequency in primary cell lines from chronic obstructive pulmonary disease patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 1248-1253.
- Nam, T. H. & Park, Y. C. (2010). Protective Effects of Mundongcheongpye-eum on Lung Injury Induced by Elastase. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, 24(6), 1042-1052.
- Nie, Y.-C., Wu, H., Li, P.-B., Luo, Y.-L., Long, K., Xie, L.-M., Shen, J.-G., & Su, W.-W. (2012). Anti-Inflammatory Effects of Naringin in Chronic Pulmonary Neutrophilic Inflammation in Cigarette Smoke-Exposed Rats. *J Med Food*, 15(10), 894-900.
- Park, B. K., So, K. S., Ko, H. J., Kim, H. J., Kwon, K. S., Kwon, Y. S., Son, K. H., Kwon, S. Y., & Kim, H. P. (2018). Therapeutic Potential of the Rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and Timosaponin A-III in an Animal Model of Lipopolysaccharide-Induced Lung Inflammation. *Biomol Ther*, 26(6), 553-559.
- Park, H. A., Lee, J.-W., Kwon, O.-K., Lee, G., Lim, Y., Kim, J. H., Paik, J.-H., Choi, S., Paryanto, I., Yuniato, P., Kim, D.-Y., Ryu, H. W., Oh, S.-R., Lee, S. J., & Ahn, K.-S. (2017). *Physalis peruviana* L. inhibits airway inflammation induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide through inhibition of extracellular signal-regulated kinase and induction of heme oxygenase-1. *International Journal Of Molecular Medicine*, 40, 1557-1565.
- Park, J.-W., Shin, N.-R., Shin, I.-S., Kwon, O.-K., Kim, J.-S., Oh, S.-R., Kim, J.-H., & Ahn, K.-S. Silibinin Inhibits Neutrophilic Inflammation and Mucus Secretion Induced by Cigarette Smoke via Suppression of ERK-SP1 Pathway. *Phytotherapy Research*, 2016.
- Park, Y.-C., Jin, M., Kim, S.-H., Kim, M.-H., Namgung, U., & Yeo, Y. (2014). Effects of inhalable microparticle of flower of *Lonicera japonica* in a mouse model of COPD. *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 123-130.
- Pereira, R. J. & Cardoso, M. das G. (2012). Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. *Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 3(4), 146-152.

- Possebon, L., Lebron, I. de S., Silva, L. F. da, Paletta, J. T., Glad, B. G., Sant'Ana, M., Iyomasa-Pilona, M. M., Souza, H. R., Costa, S. de S., Rodrigues, G. P. da S., Pereira, M. de L., Moreno, A. de H., & Girol, A. P. (2018). Anti-inflammatory actions of herbal medicines in a model of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 591-597.
- Prasher, P., Sharma, M., Mehta, M., Keshav, P. R., Satija, S., Chellappang, D. K., Durejah, H., Guptai, G., Tambuwalaj, M. M., Negik, P., Wichl, P. R., Hansbro, N. G., Hansbro, P. M., & Dua, K. (2020). Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. *Chemico-Biological Interactions*, 2020, 325, 109125.
- Rafiq, M., Viswanatha, G. L., Suryakanth, D. A., Azeemuddin, M., Jagadeesh, M., Dhanush, K., & Patki, P. S. (2013). Poly-Ingredient Formulation Bresol® Ameliorates Experimental Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Rats. *Sci Pharm*, 81, 833-842.
- Rai, N., Ray, A., Jamil, S. S., & Gulati, K. (2015). Cellular and molecular mechanisms of action of polyherbal preparation UNIM-352 in experimental models of bronchial asthma. *Indian Journal of Experimental Biology*, 53, 625-631.
- Rates, S. M. K. (2001). Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 11(2), 57-69.
- Ryu, H. W., Song, H.-H., Shin, I.-S., Cho, B. O., Jeong, S. H., Kim, D.-Y., Ahn, K.-S., & Oh, S.-R. (2015). Suffruticosol A isolated from *Paeonia lactiflora* seedcases attenuates airway inflammation in mice induced by cigarette smoke and LPS exposure. *Journal of Functional Foods*, 17, 774-784.
- Shih, C.-H., Huang, T.-J., Chen, C.-M., Lin, Y.-L., & Ko, W.-C. S-Petasin, the Main Sesquiterpene of *Petasites formosanus*, Inhibits Phosphodiesterase Activity and Suppresses Ovalbumin-Induced Airway Hyperresponsiveness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 132374.
- Shin, N.-R., Ko, J.-W., Park, S.-H., Cho, Y.-K., Oh, S.-R., Ahn, K.-S., Ryu, J.-M., Kim, J.-C., Seo, C.-S., & Shin, I.-S. (2017). Protective effect of HwangRyunHaeDok-Tang water extract against chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide in a mouse model. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 60-65.
- Sidhaye, V. K., Nishida, K., & Martinez, F. J. (2018). Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? *European Respiratory Review*, 2018, 27, 180022.
- Silva, F. C. O., Ferreira, M. K. A., Silva, A. W., Matos, M. G. C., Magalhães, F. E. A., Silva, P. T., Bandeira, P. N., de Menezes, J. E. S. A., & Santos, H. S. (2020). Bioatividades de Triterpenos Isolados de Plantas: Uma Breve Revisão. *Rev. Virtual Quim.*, 12(1), 234-247.
- Sohn, S.-H., Jang, H., Kim, Y., Jang, Y. P., Cho, S.-H., Jung, H., Jung, S., & Bae, H. (2013). The effects of Gamijinhae-tang on elastase/ lipopolysaccharide-induced lung inflammation in an animal model of acute lung injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(176).
- Song, T.-H., Chen, X.-X., Tang, S. C. W., Ho, J. C. M., Lao, L.-X., Ng, T. B., Lee, K.-F., Sze, S. C. W., & Zhang, K. Y. (2016). *Dendrobium officinale* polysaccharides ameliorated pulmonary function while inhibiting mucin-5AC and stimulating aquaporin-5 expression. *Journal of Functional Foods*, 21, 359-371.
- Souza-Moreira, T. M., Salgado, H. R. N., & Pietro, R. C. L. R. (2010). O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(3), 435-440.
- Sun, X., Dong, Z., Li, N., Feng, X., Liu, Y., Li, A., Zhu, X., Li, C., & Zhao, Z. (2018). Nucleosides isolated from *Ophiocordyceps sinensis* inhibit cigarette smoke extract-induced inflammation via the SIRT1–nuclear factor- κ B/p65 pathway in RAW264.7 macrophages and in COPD mice. *International Journal of COPD*, 13, 2821-2832.
- Tan, W. S. D., Peh, H. Y., Liao, W., Pang, C. H., Chan, T. K., Lau, S. H., Chow, V. T., & Wong, W. S. F. Cigarette Smoke-Induced Lung Disease Predisposes to More Severe Infection with Nontypeable *Haemophilus influenzae*: Protective Effects of Andrographolide. *Journal of Natural Products*, 2015.
- Tan, W.S. D., Liao, W., Peh, H. Y., Vila, M., Dong, J., Shen, H.-M., & Wong, W.S. F. Andrographolide simultaneously augments Nrf2 antioxidant defense and facilitates autophagic flux blockade in cigarette smoke-exposed human bronchial epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*: Ytaap, 2018.
- Torres, K. D. P., Cunha, G. M., & Valente, J. G. (2018). Tendências de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica no Rio de Janeiro e em Porto Alegre, 1980-2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27(3), e2017139.
- Wang, C. G., Dai, Y., Li, D., & Ma, K. Y. (2010). *Ginkgo biloba* leaf extract action in scavenging free radicals and reducing mutagenicity and toxicity of cigarette smoke *in vivo*. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 45(4), 498-505.
- Wang, L., Sun, J., Li, W., Lv, Y., Shi, W., Wang, G., & Zhao, C. (2017). Protective effect of eucalyptus oil on pulmonary destruction and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 11(6), 129-136.
- Wang, Z., Yang, W., Yang, P., Gao, B., & Lou, L. (2016). Effect of *Radix Stemonae* concentrated decoction on the lung tissue pathology and inflammatory mediators in COPD rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(457).
- Yang, M., Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, F., Zhao, Z., Li, S., Zhang, J., Cao, X., & Zhang, D. (2016). S-allylmercapto-L-cysteine modulates MUC5AC and AQP5 secretions in a COPD model via NF- κ B signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 39, 307-313.
- Zhang, H., Xue, L., Li, B., Tian, H., Zhang, Z., & Tao, S. (2018). Therapeutic potential of bixin in PM2.5 particles-induced lung injury in an Nrf2-dependent manner. *Free Radical Biology and Medicine*, 126, 166-176.
- Zhang, J., Li, S., Sun, L., Chen, Y., Zhang, L., & Zhang, Z. (2017). Therapeutic effects of stemonine on particulate matter 2.5-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 14, 4453-4459.

Zhao, D.-K., Shi, Y.-N., Petrova, V., Yue, G. G. L., Negrin, A., Wu, S.-B., D'Armiento, J. M., Lau, C. B. S., & Kennelly, E. J. (2019). Polyphenols from Jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) with Anti-inflammatory Activity for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019.

Zhao, P., Li, J., Li, Y., Tian, Y., Wang, Y., & Zheng, C. (2015). Systems pharmacology-based approach for dissecting the active ingredients and potential targets of the Chinese herbal Bufeijianpi formula for the treatment of COPD. *International Journal of COPD*, 10, 2633-2656.

Zhao, P., Li, J., Yang, L., Li, Y., Tian, Y., & Li, S. (2018). Integration of transcriptomics, proteomics, metabolomics and systems pharmacology data to reveal the therapeutic mechanism underlying Chinese herbal Bufeiyishen formula for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Molecular Medicine Reports*, 17, 5247-5257.

Zhao, P., Li, J., Tian, Y., Mao, J., Liu, X., Feng, S., Li, J., Bian, Q., Ji, H., & Zhang, L. (2018). Restoring Th17/Treg balance via modulation of STAT3 and STAT5 activation contributes to the amelioration of chronic obstructive pulmonary disease by Bufeiyishen formula. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018.

Zhao, Y.-L., Yang, Z.-F., Wu, B.-F., Shang, J.-H., Liu, Y.-P., Wang, X.-H., & Luo, X.-D. (2020). Indole alkaloids from leaves of *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. protect against emphysema in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, 112949.

Zhou, R., Luo, F., Lei, H., Zhang, K., Liu, J., He, H., Gao, J., Chang, X., He, L., Ji, H., Yan, T., & Chen, T. (2016). Liujunzi Tang, a famous traditional Chinese medicine, ameliorates cigarette smoke-induced mouse model of COPD. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016.

Zioud, F., Mahmoud, A. B., Boussetta, T., El-Benna, J., & Bachoual, R. (2015). An aqueous *Citrillus colocynthis* peel extract inhibits neutrophil reactive oxygen species production and attenuates lung inflammation in mice. *Journal of Medicinal Plants Research*, 9(31), 829-837.

Zioud, F., Marzaioli, V., El-Benna, J., & Bachoual, R. (2019). *Punica granatum* and *Citrillus colocynthis* Aqueous Extracts Protect Mice from LPS-induced Lung Inflammation and Inhibit Metalloproteinases-2 and -9. *Indian Journal of Pharmacy Education and Research*, 53(3), 503-510.