

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Isolamento e atividade antiquimiotóxica *in vitro* de diterpenos de espécies de
Salvia provenientes do sul do Brasil**

CAROLL SCHNEIDER CEZAROTTO

PORTO ALEGRE, 2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Isolamento e atividade anti-quimiotóxica *in vitro* de diterpenos de espécies de *Salvia* provenientes do sul do Brasil

**Dissertação apresentada por Caroll Schneider
Cezarotto para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Ciências Farmacêuticas**

Orientadora: Profa. Dra. Gilsane Lino von Poser

PORTO ALEGRE, 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29.03.2018, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Eduardo Konrath
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa Dra. Miriam Apel
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Sérgio Augusto de Loreto Bordignon
Centro Universitário La Salle

CIP - Catalogação na Publicação

Cezarotto, Caroll Schneider
Isolamento e atividade antiquimiotóxica in vitro
de diterpenos de espécies de Salvia provenientes do
sul do Brasil / Caroll Schneider Cezarotto. -- 2018.
124 f.
Orientadora: Gilsane Lino von Poser.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Salvia. 2. diterpenos. 3. icetexanos. 4.
antiquimiotaxia. 5. isolamento. I. von Poser,
Gilsane Lino, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Farmacognosia do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Agradecimento ao CNPq, CAPES e FAPERGS pelo suporte financeiro que possibilitou a realização deste trabalho.

Dedico este trabalho à minha mãe Carla (*in memoriam*). Mulher guerreira, que com sua fé inspiradora e sua força encorajadora, me ensinou a nunca desistir de lutar, independente das dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos por **DEUS**, já que Ele colocou pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta!

Agradeço aos meus anjos da guarda, **mãe Carla, vó Zelinda e vô Valdemar**, por juntamente a Deus terem me iluminado e guiado meu caminho.

À minha **irmã Verciane** que foi tão presente no desenvolvimento deste trabalho e que agora, me inspira a querer ser mais que fui até hoje. Obrigada pelo amor incondicional!

Ao meu **pai Rogério e cunhado Carlos**, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram na minha capacidade e devido ao companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio e amor, este trabalho pôde ser concretizado.

Aos pequenos **Pedro Antônio, Luiz Otávio, Francisco (irmãos), Arthur e Miguel (sobrinhos)**, por serem tão importantes na minha vida, estarem sempre alegrando meus dias e me pondo para cima.

Às minhas **amigas/irmãs Lucimara, Gesieli e Sindy**, que vibraram comigo e sempre estiveram ao meu lado me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Obrigada pela amizade!

Aos amigos de longa data "**Das antigas**", que mesmo distantes, nunca deixaram de enviar energias positivas para que tudo desse certo. Obrigada de coração!

Agradeço também a **família PANVEL**, que me acolheu desde o início do mestrado, mostrando que não possuo apenas colegas de trabalho, mas sim amigos especiais, os quais me incentivaram a seguir no meu sonho. Obrigada pela confiança!

À pessoa iluminada, de coração puro, que Deus colocou em um momento de extrema dificuldade, minha **IC Ariane**, meu mais sincero agradecimento.

À minha mais atual amiga **Caroline**, presentão da Panvel que ficará para a vida, um super obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvir minhas bobagens. Foi bom poder contar com você!

Um agradecimento especial à **minha orientadora Profª Gilsane**, por ter acreditado no meu potencial. Sempre disponível e disposta a ajudar, querendo que eu aproveitasse o máximo que o mestrado pudesse me oferecer. Você com certeza foi e sempre será uma referência profissional e pessoal para o meu crescimento. Obrigada por estar a meu lado e acreditar tanto em mim!

Aos meus **colegas do mestrado**, pelos momentos divididos, especialmente ao **Henrique**, que nunca mediu esforços para me ajudar no que fosse preciso. Obrigada pelo incentivo e apoio!

Ao meu **gatinho Bartolomeu**, que chegou no finalzinho dando forças para continuar e enchendo meu coração de alegria.

Finalmente, gostaria de agradecer ao **Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas da UFRGS** por abrir as portas para que eu pudesse realizar este sonho. Proporcionou-me busca de conhecimento técnico e científico, bem como, um auto-conhecimento.

Obrigada a todos!

"A natureza é o único livro que oferece um conteúdo valioso em todas as suas folhas".

Johan Wolfgang von Goethe

RESUMO

O gênero *Salvia*, pertencente à família Lamiaceae, apresenta mais de 1000 espécies, sendo que muitas dessas são utilizadas como plantas medicinais em todo o mundo. Diversas atividades biológicas já foram comprovadas para compostos isolados de espécies de *Salvia*, tais como, atividades antituberculose, antifúngica, antibacteriana, antiviral, efeitos cardioativos, antitumoral, antiespasmódica, carminativa, diurética, hipoglicemiante, anti-inflamatória, dentre outras. Diterpenos são os compostos encontrados com maior frequência nestas espécies e são responsáveis pela maioria destas atividades. Estes compostos apresentam esqueleto de vinte átomos de carbono, sendo que em espécies de *Salvia* os do tipo abietano, clerodano e icetexano são os mais frequentemente encontrados, apresentando-se como cristais de cor amarela ao vermelho. O objetivo deste trabalho foi isolar diterpenos de espécies de *Salvia* provenientes do sul do Brasil e avaliar a atividade anti-inflamatória, pelo método de antiquimiotaxia. Das partes aéreas de *Salvia procurrens* Benth. foram isolados dois diterpenos, os quais já são conhecidos como fruticulina A e icetexona. Da espécie *Salvia uliginosa* Benth., também foram isolados dois diterpenos, sendo 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona um produto natural conhecido e o composto isoicetexona trata-se de uma molécula inédita a qual foi identificada por detalhado estudo dos dados espectroscópicos. Todos os isolados foram identificados por métodos espectroscópicos, como RMN (400 MHz), e por comparação com dados da literatura. Com base nos resultados da atividade antiquimiotáxica, todas as amostras testadas mostraram uma inibição significativa da migração de leucócitos em comparação com o controle negativo (LPS) ($p < 0,001$). As amostras de exsudato apresentaram atividades que variaram de 33,4 a 54,6% de inibição da migração e dos compostos isolados, a isoicetexona apresentou 100% de inibição da migração nas concentrações de 0,1 e 5 $\mu\text{g/mL}$ e a icetexona nas concentrações de 1 e 5 $\mu\text{g/mL}$ demonstrando para estes compostos um possível efeito anti-inflamatório importante por este mecanismo.

Palavras-chave: *Salvia* L., diterpenoides, atividade antiquimiotáxica.

ABSTRACT

The genus *Salvia*, belonging to the family Lamiaceae, has more than 1000 species, many of which are used as medicinal plants around the world. Several biological activities have already been proven for compounds isolated from *Salvia* species, such as antituberculosis, antifungal, antibacterial, antiviral, cardioactive, antitumor, antispasmodic, carminative, diuretic, hypoglycemic, anti-inflammatory, among others. Diterpenes are the compounds most frequently found in these species and they are responsible for most of these activities. These compounds have a skeleton of twenty carbon atoms, and in *Salvia* species the types of abietane, clerodane and icetexane are the most frequently found, appearing as crystals of yellow to red colors. The aim of this research was to isolate diterpenes from *Salvia* species from southern Brazil and to evaluate the anti-inflammatory activity by antichemotactic assay. From the aerial parts of *Salvia procurrens* Benth. two diterpenes have been isolated, which are already known as fruticulin A and icetexone. From the *Salvia uliginosa* Benth. specie, two diterpenes have also been isolated, 7-acetoxy-6,7-dihydroacetexone being a known natural product and the isoicetexone compound is an unpublished molecule which has been identified by a detailed study of the spectroscopic data. All isolated were identified by spectroscopic methods, such as NMR (400 MHz) and by comparison with literature data. Based on the results of the antichemotactic activity, all samples tested showed a significant inhibition of leukocyte migration compared to the negative control (LPS) ($p < 0.001$). The exudate samples showed activities ranging from 33.4 to 54.6% inhibition of migration and of the isolated compounds, isoicetexone presented 100% inhibition of migration at concentrations of 0.1 and 5 $\mu\text{g/mL}$ and icetexone at concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/mL}$ demonstrating for these compounds an important anti-inflammatory effect by this mechanism.

Keywords: *Salvia* L., diterpenoids, antichemotactic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Tricomas (pelos glandulares) e glândulas de <i>Salvia</i>	37
Figura 2 -	Partes aéreas de <i>Salvia uliginosa</i> Benth.	39
Figura 3 -	Partes aéreas de <i>Salvia procurrens</i> Benth.	40
Figura 4 -	Estrutura química dos abietanos e ácidos abiéticos	42
Figura 5 -	Estrutura química do ácido carnósico	42
Figura 6 -	Sistema numérico dos clerodanos	43
Figura 7 -	Variedade estereoquímica dos clerodanos.....	44
Figura 8 -	Biossíntese dos clerodanos.....	45
Figura 9 -	Esqueleto de diterpenos icetexanos.....	45
Figura 10 -	Esquema de classificação de icetexanos.....	46
Figura 11 -	Perfil ¹ H-RMN do exsudato de <i>Salvia procurrens</i> Benth.	61
Figura 12 -	Perfil ¹ H-RMN do exsudato de <i>Salvia uliginosa</i> Benth.	63
Figura 13 -	Compostos isolados de <i>S. procurrens</i> Benth e <i>S. uliginosa</i> Benth.	65
Figura 14 -	Estrutura molecular da isoicetexona (1).....	66
Figura 15 -	Correlação de COSY, HMBC e NOESY da isoicetexona.....	68
Figura 16 -	Estrutura molecular da icetexona (2).....	69
Figura 17 -	Estrutura molecular da fruticulina A (3).....	72
Figura 18 -	Estrutura molecular da 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4).....	74
Figura 19 -	Efeito <i>in vitro</i> de compostos isolados e exsudato de <i>S.</i> <i>procurrens</i> Benth e <i>S. uliginosa</i> Benth na migração de neutrófilos em comparação com o controle positivo e negativo...	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Rendimento dos exsudatos obtidos das espécies de <i>S. procurrens</i> Benth. e <i>S. uliginosa</i> Benth.	60
Tabela 2 -	Isolamento dos compostos de <i>S. procurrens</i> Benth. e <i>S. uliginosa</i> Benth. por coluna cromatográfica	64
Tabela 3 -	Dados espectroscópicos de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do isolado 1	67
Tabela 4 -	Dados espectroscópicos de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do isolado 2 , icetexona da literatura e do epímero 5-epi-icetexona.....	70
Tabela 5 -	Dados espectroscópicos de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do isolado 3	73
Tabela 6 -	Dados espectroscópicos de ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) e ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) do isolado 4	75
Tabela 7 -	Efeito <i>in vitro</i> de compostos isolados e exsudato de <i>S. procurrens</i> Benth. e <i>S. uliginosa</i> Benth. na migração de neutrófilos em comparação com o controle positivo e negativo.....	77

LISTA DE SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroideal
CA	Ácido carnósico
CS	Carnosol
COX	Cicloxygenase
DOXP	Fosfato de desoxixilulose
ExP	Exsudato <i>Salvia procurrens</i> Benth.
ExU	Exsudato <i>Salvia uliginosa</i> Benth.
GGPP	Geranilgeranil pirofosfato
GPP	Difosfato de geranila
IC	Icetexona
INDO	Indometacina
IPP	Isopentil difosfato
ISO	Isoicetexona
LPS	Lipopolissacarídeo
MVA	Ácido mevalônico
PG	Prostaglandinas
PMN	Polimorfonucleares

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	24
2	OBJETIVOS.....	30
2.1	OBJETIVO GERAL.....	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	34
3.1	FAMÍLIA <i>Lamiaceae</i> E O GÊNERO <i>Salvia</i>	36
3.1.1	<i>Salvia uliginosa</i> Benth.	38
3.1.2	<i>Salvia procurrens</i> Benth.	39
3.2	DITERPENOS.....	40
3.2.1	Diterpenos abietanos.....	41
3.2.2	Diterpenos clerodanos.....	43
3.2.3	Diterpenos icetexanos.....	45
3.3	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA.....	47
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4.1	MATERIAL VEGETAL	54
4.2	EXTRAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL E TRATAMENTO PRELIMINAR	54
4.3	ISOLAMENTO DE COMPOSTOS DE <i>Salvia procurrens</i> Benth.	54
4.4	ISOLAMENTO DE COMPOSTOS DE <i>Salvia uliginosa</i> Benth.	55
4.5	ANÁLISE E IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES ISOLADOS	55
4.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIQUIMIOTÁXICA	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	58
5.1	RENDIMENTO DOS EXSUDATOS	60
5.2	PERFIL ¹ H-RMN DO EXSUDATO DE <i>Salvia procurrens</i> Benth.	60
5.3	PERFIL ¹ H-RMN DO EXSUDATO DE <i>Salvia uliginosa</i> Benth.	62
5.4	CARACTERIZAÇÃO DOS ISOLADOS DE <i>S. procurrens</i> Benth. E <i>S. uliginosa</i> Benth.	64
5.4.1	Isoicetexona (1)	65
5.4.2	Icetexona (2)	68

5.4.3	Fruticulina A (3)	71
5.4.4	7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)	74
5.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIQUIMIOTÁXICA	76
6	CONCLUSÃO	80
	REFERENCIAS.....	84
	ANEXOS	

O uso de plantas medicinais para tratar doenças, tem sido uma prática comum desde milhares de anos atrás (DUTRA et al., 2016). Em tempos mais recentes, observa-se um crescente interesse pela descoberta de compostos com atividades biológicas a partir de fontes naturais, especialmente plantas, os quais podem levar ao desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, os novos compostos isolados apresentam-se como uma inspiração para a semi-síntese de moléculas mais complexas (KINTZIOS, 2005; DUARTE, 2009; DUTRA et al., 2016; LADEIRAS et al., 2016).

Neste contexto, destaca-se a família Lamiaceae, a qual compreende cerca de 236 gêneros distribuídos ao redor de todo o mundo, representados por plantas perenes e anuais. Esta família vem sendo amplamente estudada por apresentar uma química bastante extensa em relação aos óleos voláteis e outros constituintes químicos, sendo fonte para fármacos com importantes atividades biológicas, como por exemplo a forskolina, diterpeno isolado de *Coleus forskohlii* (Willd.) Briq., que ativa o AMPcíclico e estimula a adenilato ciclase. (WU et al., 2012; MISRA et al., 2016; Flora do Brasil 2020, 2018).

O gênero *Salvia* (família Lamiaceae, subfamília Nepetoideae, tribo Menthae) é um dos maiores gêneros de Lamiaceae, apresentando cerca de 950 a 1000 espécies distribuídas por todo o mundo (DIZKIRICI, 2015; MIRZAEIA et al., 2017). Várias de suas espécies são farmacologicamente ativas e têm sido amplamente utilizadas (FIRUZI et al., 2013; JASSBI et al., 2016) por apresentar efeitos cardioativos (TOPÇU; TAN; ULUBELEN 1997), atividade antituberculose (ULUBELEN, 2001), antifúngica (ULUBELEN; TOPÇU; JOHANSSON, 1997), antimicrobiana (DARIAS, 1990; PEREDAMIRANDA; HERNANDEZ; LOPEZ, 1992; LAKANY, et al., 1995; ULUBELEN, 1996; LI, 2000; FIRUZI et al., 2013; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017), antiviral (TADA, 1994), antiespasmódica, carminativa, diurética, hipoglicemiante (KABOUCHE; KABOUCHE, 2008; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017), anticancerígena (ULUBELEN, et al. 1992; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017), anti-inflamatória,- antinociceptiva, antimutagênica, antidemência, hiperlipidêmica (GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017), antioxidante (FIRUZI et al., 2013; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017) e ansiolítica (LOBINA et al., 2017).

A composição química das espécies de *Salvia* tem demonstrado a presença de muitos compostos bioativos voláteis tais como mono e sesquiterpenos, além de terpenoides não voláteis tais como di e triterpenoides. Além disso, essas plantas apresentam polifenóis, incluindo flavonoides e derivados do ácido cafeico. Assim, têm despertado o interesse na investigação de suas atividades biológicas, levando diferentes pesquisadores do mundo a examinar seus constituintes (TOPÇU, 2006; FIRUZI et al., 2013; JASSBI et al., 2016).

Dentre estes compostos, mais de 550 diterpenoides foram relatados em diferentes espécies de *Salvia*, a maioria dos quais mostrou um amplo espectro de atividades biológicas promissoras, tais como, atividade antimicrobiana, anticancerígena, antiviral, antioxidante e anti-inflamatória (KABOUCHE; KABOUCHE, 2008; WU et al., 2012; GONZALEZ, 2015; JASSBI et al., 2016; LADEIRAS et al., 2016; MIRZAEIA et al., 2017).

Os constituintes diterpênicos pertencem a um grupo bastante vasto de compostos constituídos de esqueletos com vinte carbonos, os quais surgem do metabolismo de 2E,6E,10E-geranilgeranil pirofosfato (GGPP). A formação ocorre por adição de uma molécula de isopentil difosfato (IPP), a qual pode originar-se tanto pela via do ácido mevalônico (MVA), quanto via desoxixilulose fosfato (DXP) (BRUNETON, 1999; DUARTE, 2009; WU et al., 2012).

Dentre as categorias de diterpenos, os que se destacam por apresentarem inúmeros isolamentos em espécies de *Salvia* são os esqueletos base clerodanos e abietanos (AL-HAZIMI; MIANA, 1994) os quais demonstram diversas propriedades terapêuticas (GONZÁLEZ, 2015; LADEIRAS et al., 2016). Frequentemente, esqueletos abietanos são encontrados em espécies de *Salvia* nativas da Ásia e Europa, enquanto os clerodanos são mais comuns nas espécies da América do Sul (AL-HAZIMI; MIANA, 1994; KABOUCHE; KABOUCHE, 2008).

Os clerodanos, por rearranjo, originam-se de um outro esqueleto conhecido como labdano, envolvendo migração de hidreto e metila, apresentando um esqueleto 6,6-bicíclico (BOONYARATHANAKORNKIT et al., 1988; PAN et al., 2015). Estes compostos foram primeiramente isolados em 1961, proveniente de uma planta da família Verbenaceae, e desde então tem atraído muita atenção devido às atividades biológicas

já confirmadas, sendo elas anti-inflamatória, antimicrobiana e inseticida (PAN et al., 2015).

Da mesma forma, os abietanos destacam-se por serem metabólitos diterpênicos amplamente distribuídos em espécies de *Salvia*, especialmente quinonas abietanos, os quais demonstram diversas propriedades terapêuticas (GONZÁLEZ, 2015; LADEIRAS et al., 2016).

As quinonas com esqueleto abietano apresentam um esqueleto de carbono 6-6-6, com um anel quinoide C, um anel A oxidado, frequentemente apresentam um anel B oxidado e aromaticidade. Grupos funcionais como hidroxila e carbonila ocorrem com frequência em diversas posições da molécula (LADEIRAS et al., 2016). Além disso, apresentam-se como estruturas cristalinas de coloração amarela a vermelha, possuem uma alta reatividade química e são fortemente oxidantes (FALKENBERG, 2001; GROVE, 2010).

A partir do isolamento e elucidação estrutural da icetexona, um abietano rearranjado que foi extraído da *Salvia bellotaeflora* Benth. em 1976 (WATSON; TAIRA, 1976), diversos diterpenos com esqueletos quinona abietano com rearranjos 6-7-6 foram isolados (RODRIGUEZ-HAHN, 1989). Este novo tipo de esqueleto diterpênico foi nomeado como icetexano, o qual, apresenta um grupo diverso com uma estrutura principal única com o nome sistemático 9(10→20)-abeo-abietano (SIMMONS; SARPONG, 2009; GROVE, 2010; CORTEZ et al., 2013).

Apesar das inúmeras pesquisas já realizadas com o gênero *Salvia*, para as espécies *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth., frequentes no sul do Brasil, há poucos estudos sobre a composição química, o que as torna objetos de grande interesse para a pesquisa (PINTO, 2012).

Dentro deste contexto, considerando a importância dos diterpenos como compostos químicos que apresentam interessantes atividades biológicas, esta pesquisa objetivou o isolamento, purificação e elucidação estrutural de compostos químicos presentes em exsudatos de *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. Além disso, foi investigada a atividade anti-inflamatória de exsudatos e compostos isolados.

2.1 OBJETIVO GERAL

Os objetivos deste estudo foram isolar e elucidar as estruturas dos compostos químicos presentes em exsudatos de *Salvia procurrens* Benth. e *Salvia uliginosa* Benth., bem como avaliar a atividade anti-inflamatória *in vitro* dos exsudatos e compostos isolados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Localizar e coletar a campo espécies de *Salvia procurrens* Benth. e *Salvia uliginosa* Benth.;
- Obter exsudatos a partir de lavagem da superfície das folhas;
- Isolar os compostos majoritários presentes nos exsudatos das espécies alvo através de metodologias cromatográficas;
- Elucidar estruturalmente os compostos isolados de exsudatos das espécies alvo, a partir de métodos espectrométricos e espectroscópicos;
- Avaliar atividade anti-quimiotática *in vitro* dos exsudatos e dos compostos isolados, pelo método de câmara de Boyden.

3.1 FAMÍLIA LAMIACEAE E O GÊNERO *Salvia*

A família Lamiaceae (Labiatae) é composta por gêneros e espécies distribuídas ao redor do mundo como plantas anuais e perenes. O elevado número de culturas conhecidas reflete o crescente interesse em pesquisas voltadas a taxonomia e etnobotânica para esta família (WU et al., 2012).

A composição química dos membros desta família é amplamente voltada a presença de óleos voláteis (principalmente monoterpenos e sesquiterpenos) encontrados em gêneros de grande importância econômica. Além destes, a presença de diterpenos (principalmente clerodanos e abietanos), triterpenos e compostos fenólicos destacam-se pelas atividades biológicas e relevante papel ecológico (WU et al., 2012).

O gênero *Salvia* L., um dos maiores e mais importantes desta família, é representado por mais de 900 espécies, organizadas em cinco subgêneros (*Sclarea*, *Audibertia*, *Jungia*, *Leonia* e *Salvia*) com plantas amplamente distribuídas em área do Mediterrâneo, África do Sul, América Central e do Sul e Sudeste Asiático (TOPÇU, 2006; WU et al., 2012; ALI et al., 2015; DIZKIRICI, 2015; MIRZAEIA et al., 2017). No Brasil, já possuem ocorrências de espécies de *Salvia* confirmadas nos estados do nordeste, centro-oeste, sudeste e sul. (Flora do Brasil 2020, 2018).

Tipicamente, as plantas mostram uma grande diversidade podendo apresentar 30 a 150 cm de altura, sendo herbácea, perenes, raramente bienais ou anuais, com flores atraentes em várias cores, cultivadas para uso ornamental, aromático e culinário (TOPÇU, 2006; WU et al., 2012; ALI et al., 2015; DIZKIRICI, 2015).

O nome "salvia" vem da palavra latina "salvare", que significa "curar" e foi assim denominada, devido a reputação histórica no tratamento de diversas doenças como alívio de dores de cabeça, dores de estômago, câncer, infecções microbianas, malária, asma, tosse e outras doenças pulmonares e urinárias (RUSSO et al., 2016).

Devido à produção de diversos metabólitos secundários, inúmeras espécies de *Salvia* tem demonstrado diferentes atividades biológicas como antioxidante (ALIMPIC et al., 2014; BEN FARHAT et al., 2014), antiproliferativa (KONTOGIANNI et al., 2013;

ALIMPIC et al., 2015), antimicrobiana (DULGER; HACIOGLU, 2008), antineurodegenerativa (ORHAN et al., 2012), anti-inflamatória, imunomoduladora e cardioprotetora (AKKOL et al., 2008; KONTOGIANNI et al., 2013), podendo ser consideradas como potenciais recursos naturais para a produção de medicamentos, cosméticos ou conservantes de alimentos (ALIMPIC et al., 2017).

Dentre estes metabólitos, destacam-se os constituintes dos óleos essenciais produzidos pelas folhas, compreendendo monoterpenos como α e β -tujona, cânfora, cineol e borneol, bem como, os sesquiterpenos α e β - cariofileno e principalmente os diterpenos presentes nos extratos brutos das espécies (BOSZORMENYI et al., 2009; FU et al., 2013; ALI et al., 2015).

De modo geral, os óleos essenciais estão estocados em ductos, glândulas ou tricomas (pelos glandulares) das plantas (Figura 6) (RAUT; KARUPPAYIL, 2014). Na família Lamiaceae, os pelos glandulares representam o mais importante órgão para a síntese de compostos voláteis com propriedades bioativas, desempenhando um importante papel na atração de polinizadores, dispersores de sementes ou para repelir insetos ou pragas fitófagos (MAFFEI, 2010). Além disso, essas estruturas especializadas segregam grandes quantidades de exsudatos, formando uma camada contínua na superfície da planta, que podem regular as interações com a microbiota da filosfera e a antosfera (WERKER, 2000).



Figura 1. Tricomas (pelos glandulares) e glândulas de *Salvia*.

Fonte: Sergio Augusto de Loreto Bordignon (UNILASALLE, RS, Brasil)

3.1.1 *Salvia uliginosa* Benth.

Salvia uliginosa Benth. (Figura 2), conhecida como sálvia, é uma planta perene, arbustiva ou subarbustiva, com até dois metros de altura, nativa da América do Sul (Brasil, nordeste da Argentina e Uruguai) empregada como planta ornamental devido a suas flores azuis, com linhas brancas nas bordas superiores e inferiores. Atualmente, é amplamente cultivada nos jardins da Europa, em virtude de sua alta adaptabilidade a diferentes tipos de solo, resistente à exposição ao sol e regimes de drenagem. Embora tenha preferência às condições de pântano, pode muito bem tolerar condições secas (O'LEARY; MORONI, 2016; GIULIANI et al., 2017).

Além da presença de flores azuis de tamanho médio, essa espécie exibe uma única estrutura terminal e é polinizada por abelhas (WESTER; CLABEN-BOCKHOFF, 2007; TURNER, 2009).

Salvia uliginosa tem sido empregada na medicina popular devido as suas propriedades carminativa, tônica e estimulante (PINTO, 2012).

Um estudo do perfil dos óleos voláteis da espécie foi realizado e mostrou uma maior complexidade dos óleos provenientes das folhas em comparação com os obtidos das flores, apresentando 50 versus 27 compostos, respectivamente (GIULIANI et al., 2017). O perfil em folhas foi caracterizado pela presença de 30 compostos com predominância do 1,8-cineol (38,4%). O perfil nas flores exibiu sete compostos, entre os quais o germacreno D (8,65%) foi o composto mais abundante. Os sesquiterpenos hidrocarbonetos representaram a classe química majoritária para ambos os perfis (90,13% em folhas e 92,18% em flores) apresentando 20 compostos entre eles, δ -elemeno, β -cariofileno, α -humuleno e biciclogermacreno, com percentuais relativos na faixa de 5 a 17% para as folhas e 9 a 31 % para as flores. O principal composto entre os hidrocarbonetos foi o biciclogermacreno (16,30%) seguido de germacreno D (14,81%), β -cariofileno (8,57%) e δ -cadineno (8,47%). O espatulenol (12,66%) foi o composto predominante entre os sesquiterpenos oxigenados (GIULIANI et al., 2017).



Figura 2: Partes aéreas de *Salvia uliginosa* Benth.

Fonte: Sergio Augusto de Loreto Bordignon (UNILASALLE, RS, Brasil)

No entanto, diferentemente da caracterização dos compostos voláteis da espécie, pouco se sabe em relação aos constituintes não voláteis presentes na mesma, tornando-a assim, uma importante fonte para a pesquisa.

3.1.2 *Salvia procurrens* Benth.

A espécie *Salvia procurrens* Benth. (Figura 3) é também chamada como salvia-rasteira, por ser uma planta subarborescente, com até 65 cm de altura e com inflorescências de no máximo 10 cm de altura. Esta espécie é nativa do sul do Brasil, Uruguai e Argentina (Buenos Aires e Córdoba) estando presente em bordas de matas, preferencialmente em locais úmidos e apresenta ramos com coloração verde a castanho, pilosos e longos. Suas folhas são verde-claras, opostas, pilosas com margens crenadas. As flores, que geralmente surgem entre setembro e novembro, apresentam uma coloração intensa, são bilabiadas, sendo que o lábio inferior é vivamente azul com manchas brancas na base,

enquanto que o lábio superior é lilás claro (STUMPF; BARBIERI; HEIDEN, 2009; O'LEARY; MORONI, 2016).



Figura 3. Partes aéreas de *Salvia procurrens* Benth.

Fonte: Sergio Augusto de Loreto Bordignon (UNILASALLE, RS, Brasil)

Diante destas características, a planta torna-se um grande potencial ornamental, podendo ser cultivada em vasos suspensos e floreiras, condição em que são evidenciados os longos ramos pendentes, ou na formação de forrações em canteiros à meia-sombra (STUMPF; BARBIERI; HEIDEN, 2009).

Existem poucos dados na literatura referentes a estudos realizados com a espécie. Em 2012, uma investigação referente à caracterização do óleo volátil foi feita, mostrando que o mesmo apresenta sesquiterpenos e ácidos graxos como componentes majoritários.

3.2 DITERPENOS

Diterpenos constituem uma classe de compostos naturais que possuem esqueleto de 20 carbonos. Sua formação pode ser relacionada aos diferentes tipos de ciclização

de geranylgeranyl difosfato (GGPP), e são encontrados em muitas famílias de plantas e alguns animais. São biossintetizados por duas vias diferentes, a via do ácido mevalônico (MVA) ou a via do fosfato de desoxixilulose (DOXP). A ciclização é um processo importante e interessante, na perspectiva da formação de uma variedade de esqueletos de diterpenos. Estes compostos são de grande interesse uma vez que muitos já demonstraram importantes atividades biológicas; por exemplo, o taxol, cafestol e kahweol que exibiram propriedades anticancerígenas (WU et al., 2012).

Diterpenos são o maior grupo de componentes químicos isolados de *Salvia* spp., compreendendo 545 dos 791 componentes relatados para o gênero. De acordo com a sua estrutura, este grupo é ainda classificado em subgrupos: labdanos, primaranos, abietanos, clerodanos e icetexanos, sendo que os três últimos subgrupos são os esqueletos mais encontrados e isolados de espécies de *Salvia* (WU et al., 2012).

3.2.1 Diterpenos abietanos

Abietanos, cuja estrutura química básica está demonstrada na Figura 7, representam uma família de diterpenoides de ocorrência natural, os quais foram isolados de uma variedade de plantas terrestres (XU et al., 2016). Durante as últimas três décadas, muitos novos compostos deste grupo foram isolados e descritos em várias revisões específicas sobre diterpenoides de origem natural. Estes compostos, bem como os seus derivados tem despertado interesse significativo da comunidade científica por apresentarem uma grande variedade de atividades biológicas, tais como, atividade anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana, neuroprotetora, antioxidante e antitumoral (JOHNSON, 2011; GONZÁLEZ, 2014; XU et al., 2016; HELFENSTEIN et al., 2017).

Os abietanos aromáticos compreendem o maior grupo de componentes de abietanos de ocorrência natural. São caracterizados por um anel aromático C com graus de oxigenação diferentes em várias posições. Os primeiros membros conhecidos deste grupo de terpenoides são o ácido dehidroabiético (2, Figura 7) e o ferruginol (3, Figura 7) (GONZÁLEZ, 2014) que foram descobertos há mais de setenta anos (FIESER; CAMPBELL, 1938; BRANDT; NEUBAUERS, 1939). O ácido dehidroabiético (2, Figura 7) foi obtido inicialmente a partir do ácido abiético (1, Figura 4), sendo mais tarde, encontrado em resina ou extratos de coníferas (ULUBELEN; MISKI; MABRY, 1981). O

ferruginol (3, Figura 4), por sua vez, foi primeiramente isolado da resina da árvore Miro (*Podocarpus ferrugineus*), endêmica da Nova Zelândia, em 1939 (BRANDT; NEUBAUERS, 1939). Outro abietano aromático típico é o ácido carnósico (Figura 5), o qual é encontrado na família Lamiaceae, como por exemplo na sálvia (*Salvia officinalis*) e no alecrim (*Rosmarinus officinalis*) (OKAMURA et al., 1994).

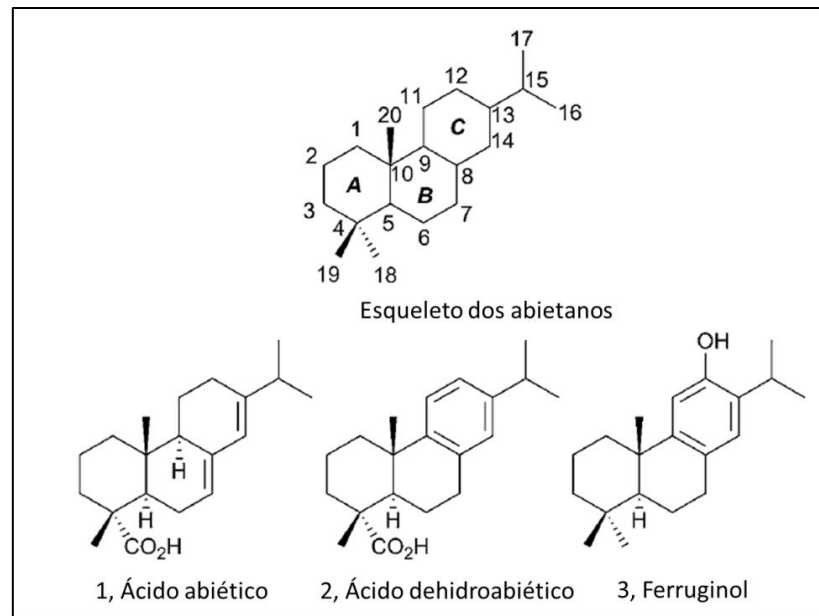


Figura 4 - Estrutura química dos abietanos e ácidos abiéticos

Fonte: Adaptado de GONZÁLEZ, 2014

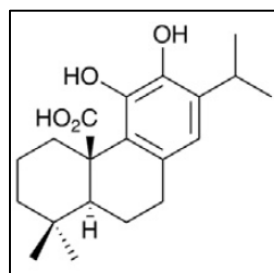


Figura 5 – Estrutura química do ácido carnósico

Fonte: Adaptado de GONZÁLEZ, 2014

O grupo dos abietanos corresponde ao maior dentre os diterpenos isolados de espécies do gênero *Salvia*, uma vez que, dos 545 diterpenoides isolados, 365 pertencem a este grupo (GROVE, 2010; WU et al., 2012).

3.2.2 Diterpenos clerodanos

Diterpenos clerodanos são um grande grupo de metabólitos naturais encontrados em diversas espécies de plantas e em organismos de vários grupos taxonômicos, como fungos, bactérias e esponjas marinhas (WANG et al., 2012; LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

Essas substâncias têm atraído o interesse nos últimos anos devido às suas atividades biológicas notáveis, particularmente a propriedade disuasória alimentar de insetos (WANG et al., 2012; FAN et al., 2018), além das atividades antiprotozoária, anti-inflamatória, citotóxica e ativadora de fatores de crescimento neurais (FAN et al., 2018).

Além disso, a salvinorina A, um importante diterpenoide clerodano ativo presente em *Salvia divinorum*, foi usada como sondas de receptor de opioides, permitindo uma maior visão dos fenômenos mediados por receptores de opioides e a salviispina A e seu glicosídeo extraídos de *Salvia hispanica* L. aumentaram a proliferação de neurites de células PC12 mediadas por fatores de crescimento neurais (FAN et al., 2018).

Estruturalmente, os diterpenos clerodanos são diterpenoides bicíclicos. O esqueleto básico é dividido em dois fragmentos: uma fração de decalina de anel fundido (C-1-C-10) e uma cadeia lateral de seis carbonos em C-9 (C-11-C-16, com C-16 anexado em C-13, isto é, 3-metilpentilo). Os quatro carbonos restantes (C-17-C-20) estão ligados em C-8, C-4, C-5 e C-9, respectivamente, no sistema de decalina (Figura 9) (LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

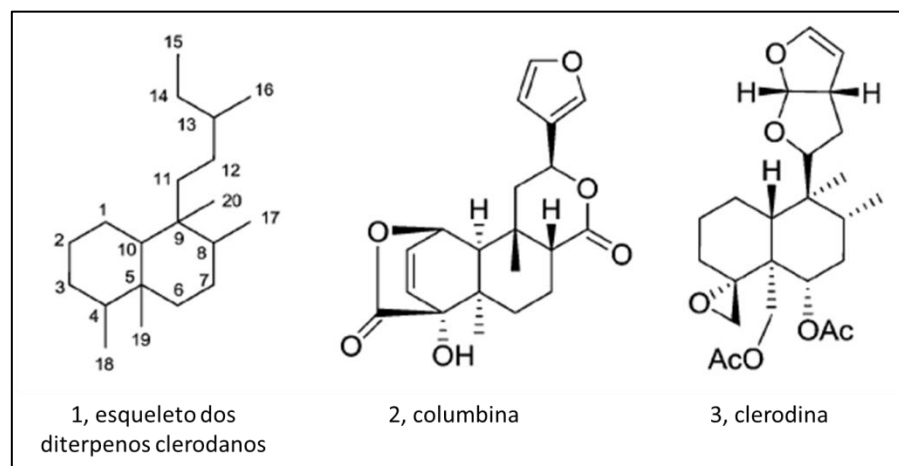


Figura 6 – Sistema numérico dos clerodanos

Fonte: Adaptado de LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016

Aproximadamente 25% dos clerodanos têm uma fusão do anel *cis* 5:10 como representado pela columbina (Figura 6), a qual apresentou atividade anti-inflamatória dependente da dose, bem como atividade quimiopreventiva contra o câncer colorretal (TOKOROYAMA, 2000; LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016)

Os 75% restantes dos clerodanos têm uma fusão de anel *trans* 5:10 como representado pela clerodina (Figura 9). Os clerodanos com junção de anel *trans* de 5: 10 são característicos da família Lamiaceae e, em menor grau, de Compositae (Asteraceae), enquanto que os clerodanos com junção de anel *cis* de 5: 10 são mais comumente encontrados nas famílias Euphorbiaceae, Flacourtiaceae (Salicaceae) e Menispermaceae (TOKOROYAMA, 2000; LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

Além da configuração *trans* ou *cis* dos anéis fundidos, os clerodanos são ainda classificados por suas configurações relativas ao C-8 e ao C-9. Conseqüentemente, são definidos quatro tipos de esqueletos de clerodano em relação à conformação na fusão do anel e dos substituintes em C-8 e C-9: *trans-cis* (TC), *trans-trans* (TT), *cis-cis* (CC) e *cis-trans* (CT) (Figura 7). Na maioria dos clerodanos, os substituintes C-17 e C-20 ligados às posições C-8 e C-9 estão na configuração *cis* (TOKOROYAMA, 2000; LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

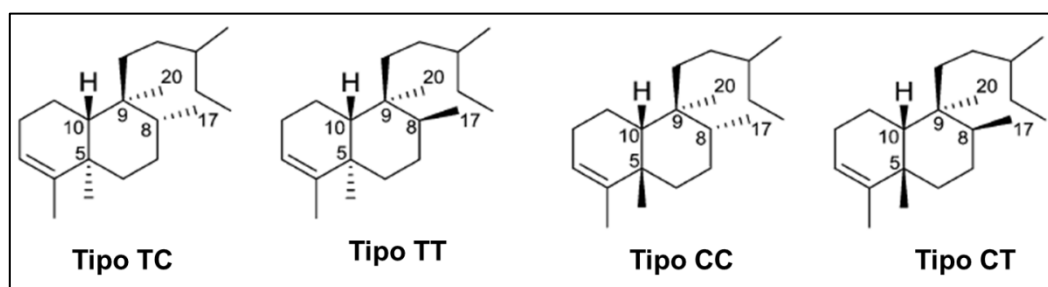


Figura 7 – Variedade estereoquímica dos clerodanos. TC: *trans-cis*; TT: *trans-trans*; CC: *cis-cis*; CT: *cis-trans*. Fonte: Adaptado de (LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

Biossinteticamente, os clerodanos parecem estar relacionados aos labdanos, através de uma série de deslocamentos de metil e hidretos. O esqueleto labdano é derivado do geranylgeranylpirofosfato (GGPP) (Figura 8), embora isso represente uma simplificação da rota biogenética global (MERRITT; LEY, 1992; WANG et al., 2012).

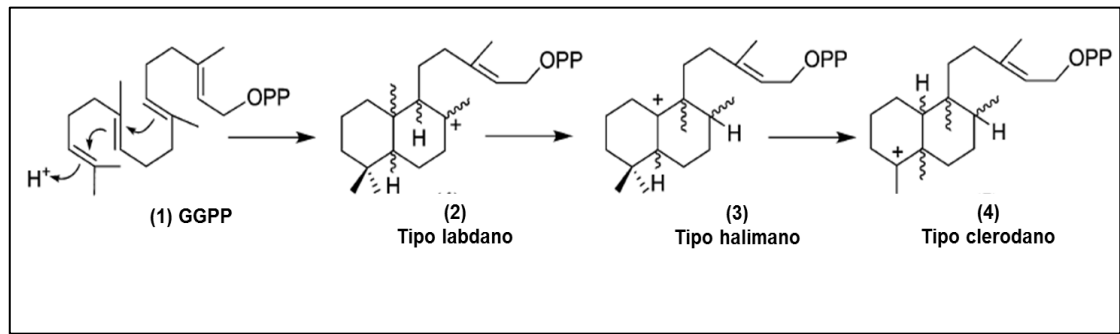


Figura 8 – Biossíntese dos clerodanos

Fonte: Adaptado de LI; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2016).

Um total de 138 diterpenoides do tipo clerodano isolados de espécies de *Salvia* já possuem atividade biológica descrita (WANG et al., 2012).

3.2.3 Diterpenos icetexanos

Vários produtos naturais complexos que apresentam esqueleto icetexano já foram reportados, sendo que, os compostos desta família apresentam diversas atividades biológicas (SIMMONS; SARPONG, 2009).

Acredita-se que esta estrutura molecular surge de um rearranjo de um esqueleto abietano mais comum, dando origem a um esqueleto de carbonos 6-7-6 tricíclico nomeado como 9(10→20)-abeo-abietano, como demonstrado na Figura 9 (SIMMONS; SARPONG, 2009; GROVE, 2010).

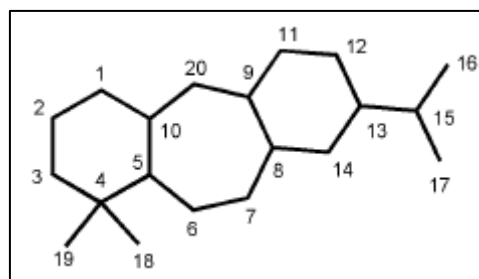


Figura 9 - Esqueleto de diterpenos icetexanos

Fonte: Adaptado de SIMMONS; SARPONG (2009)

Diante deste rearranjo, surge uma diversidade de estruturas com diferentes atividades biológicas e, desta forma, para um maior entendimento, SIMMONS;

SARPONG (2009) dividiram as mesmas em subclasses, de acordo com a presença ou ausência de oxigenação nos carbonos C3, C11, C14 e C19 (Figura 10).

A primeira subclasse definida pelos autores foi a da pisiferina, sendo esta a mais simples de todas as outras subclasses por apresentar ausência de oxigenação nos carbonos C3, C11, C14 e C19. O composto que originou o nome desta família, pisiferina (1, Figura 10), foi primeiramente isolada em 1980 a partir das folhas de *Chamaecyparis pisifera* (YATAGAY; TAKAHASHI, 1980; SIMMONS; SARPONG, 2009).

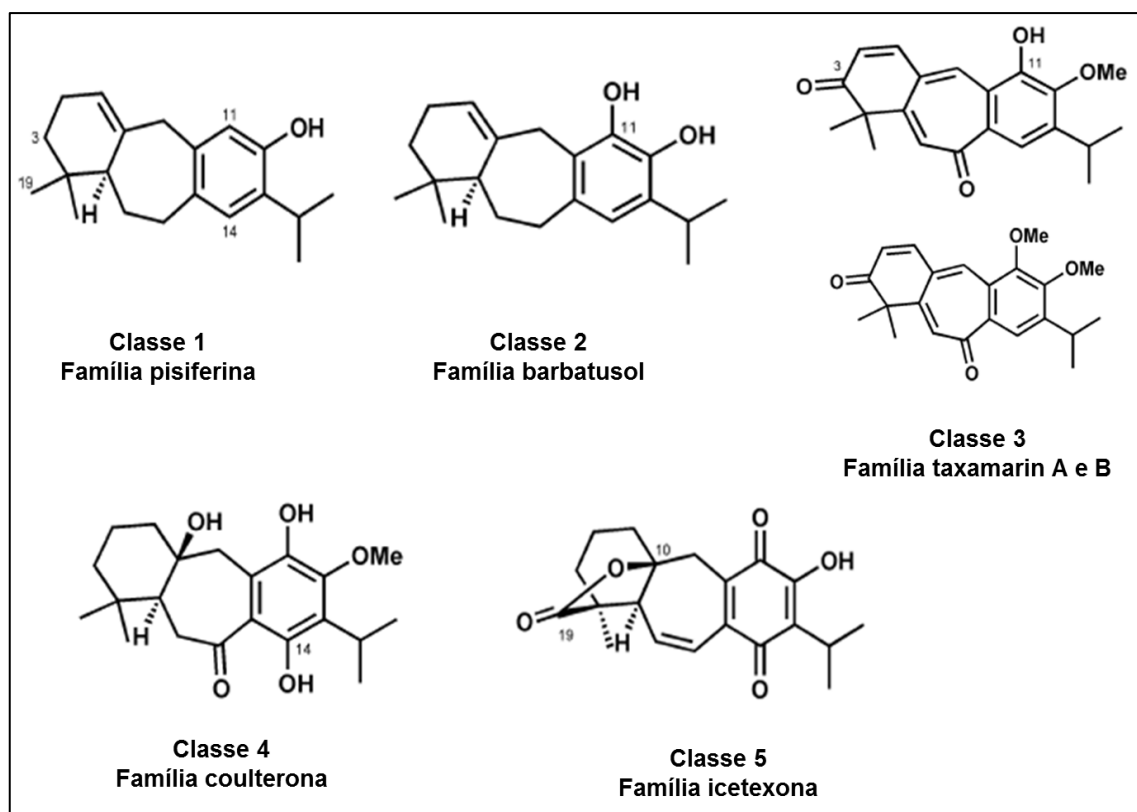


Figura 10 - Esquema de classificação de icetexanos

Fonte: Adaptado de SIMMONS; SARPONG (2009)

Em 1983, o primeiro composto da segunda subclasse foi isolado da casca e cerne de uma planta africana, cultivada no Brasil, conhecida como *Plectranthus barbatus* Andrews., sendo assim, o composto foi nomeado como barbatusol (2, Figura 10) e, desta forma, SIMMONS; SARPONG (2009), classificaram esse grupo químico com o mesmo nome. Os compostos que fazem parte dessa subclasse diferem do grupo pisiferina por apresentarem uma hidroxila adicional na posição C11. Considerando as atividades biológicas destes compostos, testes realizados com o barbatusol mostraram que o

mesmo apresentou atividade anti-hipertensiva em ratos (KELECOM, 1983; SIMMONS; SARPONG, 2009).

Devido à oxigenação no C11 e C3, compostos da terceira subclasse (taxamarin) são considerados diterpenos icetexanos altamente insaturados. Taxamarin A e B (3, Figura 10) foram os primeiros isolados deste grupo (1987), sendo ambos extraídos da planta *Taxus mairei*, do mesmo gênero que produz o agente anticancerígeno taxol. Dessa forma, estudos iniciais foram realizados e mostraram que estes dois isolados apresentam atividade contra hepatocarcinoma (LIANG et al, 1987; SIMMONS; SARPONG, 2009).

Apesar da similaridade com o barbatusol, o composto coulterona (4, Figura 10) apresenta uma oxigenação adicional no C14, e assim, deu origem a uma quarta subclasse, nomeada pelos autores como coulterona. Este composto foi isolado primeiramente das raízes de *Salvia couteri* em 1994, sendo posteriormente encontrado nas raízes de *Hyptis platanifolia*, uma espécie brasileira (FRONTANA; CARDENAS; RODRIGUEZ-HAHN, 1994; ARAUJO et al., 2005; SIMMONS; SARPONG, 2009).

Por fim, SIMMONS; SARPONG (2009) nomearam a quinta subclasse considerando as características observadas no composto icetexona (5, Figura 10). Este, foi o primeiro produto natural 9(10→20)-abeo-abietano a ser isolado em 1976 a partir das partes aéreas da espécie mexicana *Salvia ballotaeflora* Benth. Compostos que fazem parte deste grupo químico apresentam uma oxigenação no C18 e uma subsequente formação de lactona ou éter nas posições C10, C6 ou entre elas (WATSON; TAIRA, 1976; SANCHEZ et al., 1989; UCHIYAMA et al., 2005).

3.3 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

Estudos farmacológicos já realizados com o gênero *Salvia* demonstraram que a espécie *S. officinalis* apresenta afeitos anti-inflamatório e antinociceptivo e que os terpenoides manool, carnosol e ácido ursólico são os responsáveis pelas atividades (GHORBANI; ESMAELIZADEH, 2017). Além disso, diterpenos isolados de outras espécies também demonstraram resultados preliminares positivos para esta atividade (KABOUCHE; KABOUCHE; 2008; GHORBANI; ESMAELIZADEH, 2017).

A inflamação é uma resposta normal de proteção às lesões teciduais causadas por trauma físico, agentes químicos ou microbiológicos nocivos (WALEN; FINKEL; PAVANELLI, 2016).

A resposta à inflamação provoca dilatação vascular, maior permeabilidade dos capilares, aumento do fluxo sanguíneo e recrutamento de leucócitos (HANSEL; DINITZ 2007; MITTAL et al., 2014). As manifestações externas da inflamação caracterizam-se pela presença dos seguintes sinais cardinais: calor, rubor, tumor, dor e perda de função. Quando o agente é eliminado o processo cessa e os tecidos retornam ao seu funcionamento normal, contudo, se o agente não for eliminado rapidamente, o processo evolui para uma inflamação crônica (PEREZ, 2014). O processo de cronificação está associado ao desenvolvimento de algumas doenças tais como a artrite, alergia, aterosclerose, câncer, asma e doença inflamatória do intestino (DEVI; RAJAKUMARA; AHMED et al., 2015; GILROY; DE MAEYER, 2015).

Em nível molecular, a inflamação e as doenças relacionadas envolvem os seguintes mecanismos: a produção e/ou a ação de vários mediadores inflamatórios (por exemplo, quininas, citocinas, aminas vasoativas e eicosanoides), células mensageiras (por exemplo, proteínas cinases, NO, cAMP e cGMP), a ativação das vias NF- κ B29 e MAPK 30, a expressão de moléculas pró-inflamatórias (por exemplo, COX-2 e iNOS), proteases e neuropeptídeos. A inflamação e os processos bioquímicos que o cercam são rigorosamente regulados por três caminhos complexos principais a via NF- κ B, óxido nítrico e metabólito do ácido araquidônico (TRAN; WONG; CHAI, 2017).

Assim, os eventos vasculares presentes na resposta inflamatória são resultantes da participação de mediadores inflamatórios, que agem em um ou mais receptores específicos presentes na membrana de diferentes tipos celulares (CALICH; VAZ, 2009). Dentre estes mediadores químicos, destaca-se a histamina, que está presente na fase inicial da resposta inflamatória e as prostaglandinas (PG) que são potentes vasodilatadores, aumentando a permeabilidade vascular (POON et al., 2015; LEE et al., 2016).

Somado a isso, na fase inicial das reações inflamatórias verifica-se a migração de células sanguíneas no tecido lesado, principalmente de leucócitos circulantes, chamados

de neutrófilos ou leucócitos polimorfonucleares (PMN), seguido dos monócitos e linfócitos (BURTON et al., 2011), em um processo chamado de quimiotaxia (WEDEPOHL et al., 2012). Estas células migram para o local da inflamação para desempenhar um papel importante de defesa do hospedeiro, que inclui fagocitose de fragmentos de células e microrganismos invasores, produção de agentes reativos derivados do oxigênio e a liberação de enzimas proteolíticas (ONGE et al., 2009) com o principal objetivo de eliminar o gatilho inflamatório primário e contribuir para o reparo tecidual (NOURSHARGH; ALON, 2014). O passo primário na migração dos PNM é o estabelecimento de interações adesivas fracas e transitórias entre leucócitos e células endoteliais da parede vascular próximas aos tecidos inflamados (WEDEPOHL et al., 2012; NOURSHARGH; ALON, 2014). Os produtos bacterianos e os mediadores inflamatórios, principalmente citocinas, regulam esse processo atuando como agentes quimiotáticos ou aumentando as proteínas na superfície celular das células endoteliais que promovem a aderência e a migração dos PMN (GRUTKOSKI et al., 2003; WEDEPOHL et al., 2012).

Fármacos anti-inflamatórios, além de propriedades anti-inflamatórias, apresentam ação analgésica e antipirética as quais decorrem da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2). A via das ciclooxigenase (COX) converte ácido araquidônico em prostaglandina, que exercem uma variedade de efeitos sobre vasos sanguíneos, terminações nervosas e células envolvidas na inflamação. A COX possui duas isoformas a COX-1 e a COX-2; a isoforma COX-1 tende a desempenhar uma função homeostática, já a COX-2 é induzida durante a inflamação e tende a facilitar a resposta inflamatória (BOER, 2001; KATZUNG, 2008).

Os corticosteroides e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) continuam a ser a terapêutica mais eficaz para uma ampla gama de doenças inflamatórias. Contudo, o uso clínico destes fármacos está associado a efeitos adversos importantes, como efeitos gastrointestinais e complicações cardiovasculares (BOER, 2001; BRUNE; PATRIGNANI, 2015; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017).

Neste sentido, a busca por novas fontes de agentes anti-inflamatórios que possam dar origem a novos fármacos é uma importante área de interesse na pesquisa (SHAHEEN et al., 2013; SAYAH et al., 2017; GHORBANI; ESMAEILIZADEH, 2017).

Neste contexto, os produtos naturais têm fornecido uma fonte de inspiração no desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios, tais como os ricos em diterpenos (TRAN; WONG; CHAI, 2017).

4.1 MATERIAL VEGETAL

Partes aéreas de *Salvia procurrens* Benth. e *Salvia uliginosa* Benth. foram coletadas em abril de 2016, na cidade de Serrinha Velha-RS/Brasil e identificadas pelo botânico Sergio Augusto de Loreto Bordignon (UNILASALLE, RS, Brasil). Posteriormente, o material testemunha foi depositado no Herbário do Departamento de Botânica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ICN-UFRGS).

4.2 EXTRAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL E TRATAMENTO PRELIMINAR

Os materiais vegetais foram secos à temperatura ambiente (± 25 °C), e posteriormente, seguiu-se um protocolo previamente publicado para obtenção dos exsudatos (BISIO et al., 2008).

A fim de investigar a composição química presente nas glândulas (tricomas) observados nas superfícies das folhas e caules das espécies, a extração dos constituintes foi realizada através de imersão das folhas de *S. procurrens* Benth. (163 g) e *S. uliginosa* Benth. (235 g) por 30 segundos em diclorometano.

Dessa forma, evitou-se extração de componentes da parede celular, obtendo-se apenas material secretado, misturado com componentes cuticulares. Os exsudatos resultantes foram concentrados em evaporador rotatório (temperatura inferior a 45 °C) e armazenados para uso posterior.

4.3 ISOLAMENTO DE COMPOSTOS DE *Salvia procurrens* Benth.

Do exsudato obtido de *S. procurrens* Benth., cerca de 4 g foram submetidos à coluna cromatográfica utilizando Sílica gel 60 (0.035–0.07 mm; Acros Organics, New Jersey, USA) como fase estacionária.

O extrato foi adicionado sobre o topo da coluna e em seguida iniciou-se a eluição empregando misturas de *n*-hexano:CH₂Cl₂ em proporções que variavam de acordo com a polaridade dos produtos.

4.4 ISOLAMENTO DE COMPOSTOS DE *Salvia uliginosa* Benth.

O exsudato obtido de *S. uliginosa* Benth. (cerca de 1,4 g) foi submetido à cromatografia líquida a vácuo, utilizando Sílica gel 60 (0.035–0.07 mm; Acros Organics, New Jersey, USA) como fase estacionária. O extrato foi adicionado sobre o topo da coluna e em seguida iniciou-se a eluição empregando misturas de *n*-hexano: CH₂Cl₂ com ordem crescente de polaridade. Algumas frações eluídas na proporção 3:7 foram reunidas (221 mg) e submetidas a uma nova purificação cromatográfica em coluna, utilizando os mesmos solventes com ordem crescente de polaridade.

4.5 ANÁLISE E IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES ISOLADOS

Os resultados do processo de purificação, assim como a marcha fitoquímica inicial, foram monitorados por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), utilizando placas revestidas com sílica gel 60 F254 (Merck, Darmstadt, Alemanha) como fase estacionária e CH₂Cl₂:MeOH (99:1) como fase móvel. Após eluição, as placas foram visualizadas sob luz ultravioleta (265 e 354 nm) e utilizou-se de reagente cromogênico (anisaldeído-sulfúrico) com posterior aquecimento a 100 °C.

A elucidação estrutural dos constituintes isolados foi realizada através dos métodos espectroscópicos e espectrométricos, ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C, APT, HMBC, COSY e NOESY, infravermelho e espectrometria de massas.

Para as análises de RMN utilizou-se o equipamento Ascend 400 MHz. Todas as amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e deslocamentos químicos reportados em partes por milhão (δ) utilizando o sinal residual do clorofórmio como padrão interno (δ H 7,26, δ C 77,2). Constantes de acoplamento (J) foram demonstradas em Hz.

Espectrometria de massas (UHPLC-QTOF-MS) foi adquirida em modo íon positivo em um espectrômetro Bruker/Impact II. A avaliação da rotação óptica foi obtida através de um polarímetro Perkin Elmer model 341 e o ponto de fusão foi determinado em um equipamento Fisatom, modelo 431.

4.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

O experimento foi realizado de acordo com o método da câmara de Boyden, descrito por Suyenaga et al. (2011), com modificações. Antes do teste, os leucócitos foram tratados com os compostos isolados em concentrações que variavam de 0,001 a 5 µg/mL, dissolvidas em polissorbato 80 e solução de sal equilibrada de Hanks (HBSS pH 7,4) a 37 °C durante 30 min. Indometacina foi utilizada como controle positivo na concentração de 10 µg/mL dissolvida em HBSS. A concentração de polissorbato 80 em todas as soluções de trabalho finais foi inferior a 0,01%. O HBSS juntamente com o polissorbato 80 foi utilizada como controle negativo.

Neste ensaio foram utilizadas câmaras cilíndricas, construídas em acrílico transparente e divididas em dois compartimentos (0,5 mL cada). Os leucócitos/amostras foram adicionados nos poços superiores da câmara, separados por um filtro de nitrocelulose de 8,0 µm (Millipore, EUA) do estimulante quimiotáxico 60 (*Escherichia coli* - LPS - solução de lipopolissacarídeo Sigma-Aldrich®) presente no compartimento inferior.

Posteriormente, a câmara foi mantida em 37 °C por 1 hora. A migração dos leucócitos através do filtro foi medida utilizando microscópio óptico. A distância da parte superior do filtro para o plano de foco mais distante contendo duas células, em cinco campos microscópicos de filtros duplicados, permitiu a avaliação da migração de leucócitos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 RENDIMENTO DOS EXSUDATOS

O rendimento dos exsudatos obtidos para cada espécie de *Salvia* estudada pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimento dos exsudatos obtidos das espécies de *S. procurrrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth.

Planta	Rendimento (%)
<i>Salvia procurrrens</i> Benth.	6,5
<i>Salvia uliginosa</i> Benth.	3,3

Levando-se em consideração que os exsudatos foram obtidos através de uma breve lavagem de 30 segundos em diclorometano, os rendimentos obtidos para *S. procurrrens* Benth. (6,5%) e para *S. uliginosa* Benth. (3,3%) condizem com o esperado, de apenas extrair material secretado, misturado com componentes cuticulares, evitando extração de componentes das paredes celulares.

5.2 PERFIL ¹H-RMN DO EXSUDATO DE *Salvia procurrrens* Benth.

A fim de visualizar a diversidade química de constituintes presentes no exsudato de *S. procurrrens* Benth., realizou-se a obtenção do espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). Diante disso, o espectro (Figura 11) mostrou os sinais típicos dos grupos metil (1) e metilenos (2) (entre δH 0,7 e 2,2), evidenciando assim, a presença de diterpenos na composição.

Além disso, uma visualização mais detalhada do espectro foi realizada após o isolamento dos principais constituintes do exsudato desta espécie. Dessa forma, observou-se que os demais sinais evidentes apontam como principal constituinte do exsudato desta espécie, a fruticulina A, composto cuja elucidação estrutural está detalhada no item 5.4.3.

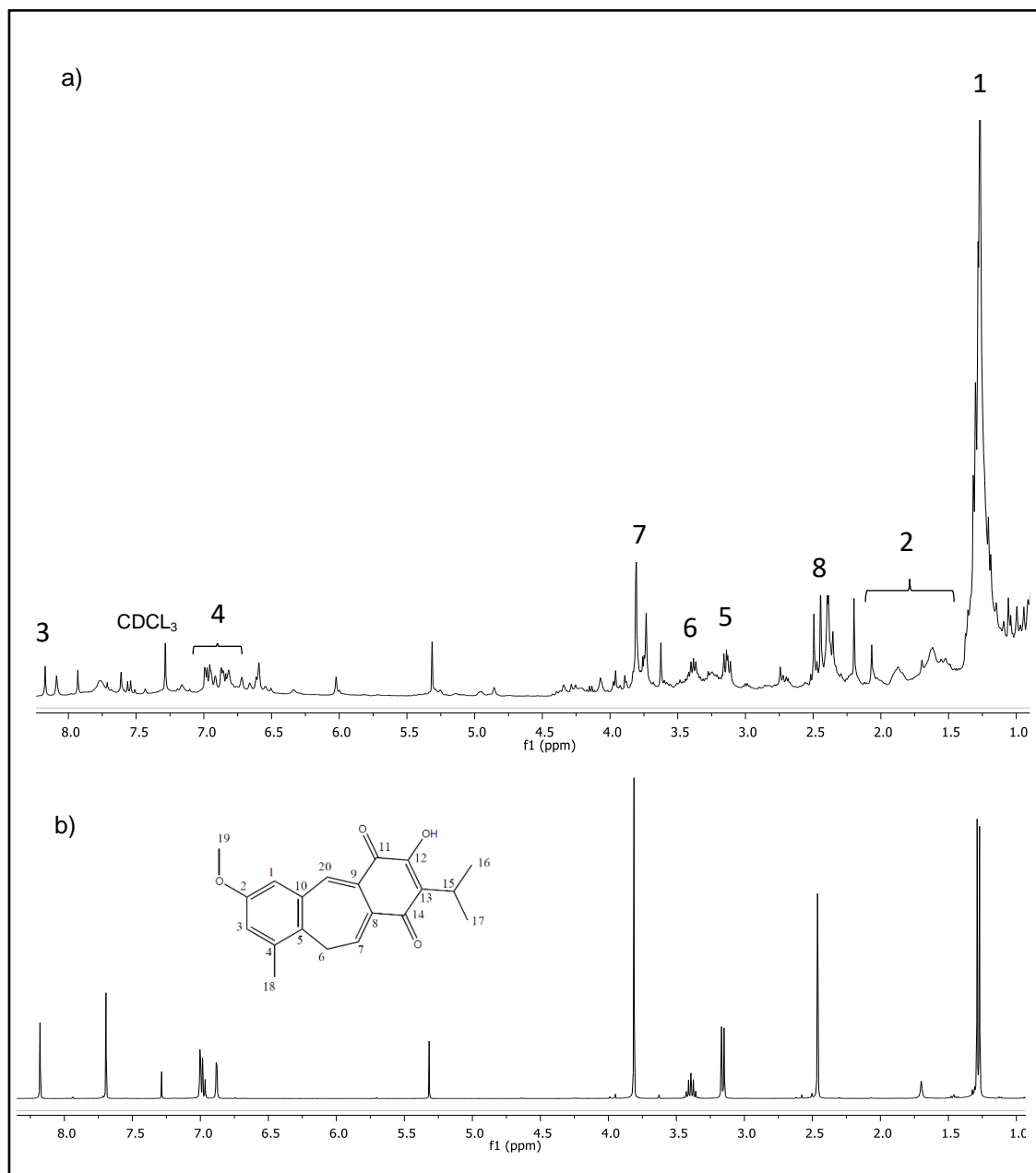
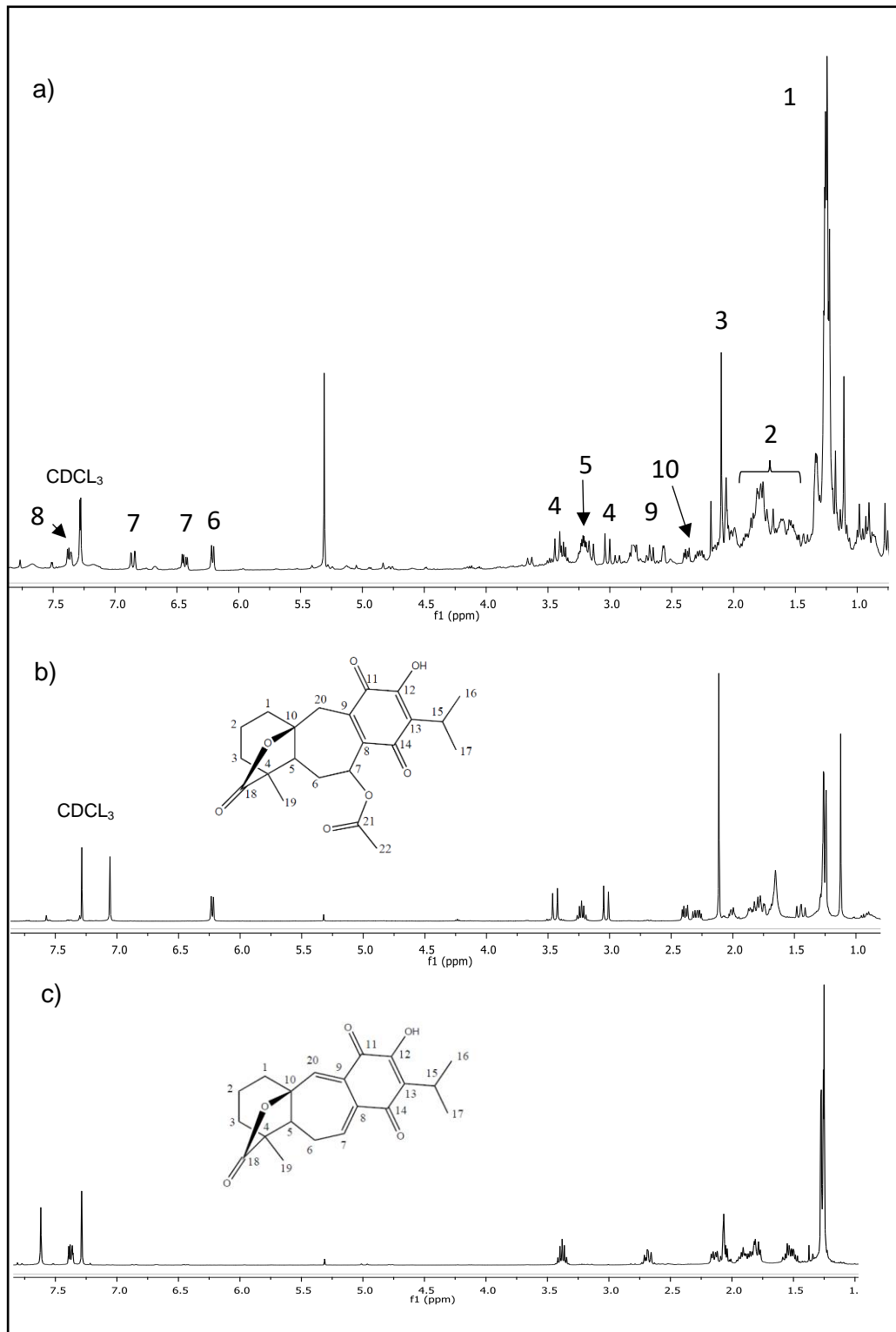


Figura 11 – Perfil ¹H-RMN do exsudato de *Salvia procurrens* Benth. Em a) Espectro de ¹H-RMN do exsudato de *Salvia procurrens* Benth.; b) Espectro de ¹H-RMN de fruticulina A.

Os principais sinais são o singlete atribuído ao hidrogênio H-20 (δ H 8,18) (3), o multiplete entre δ H 7,0 e 6,88 (H-1, 3 e 7) referente ao anel aromático (4), o dubleto referente ao metileno em δ H 3,16 (H-6) (5). É também observado o característico septuplete do metino do grupo isopropil em δ H 3,45 (H-15) (6). Além disso, também são observados os sinais atribuídos à metoxila em δ H 3,81 (7) e ao grupo metil ligado ao anel aromático em δ H 2,45 (8).

5.3 PERFIL ^1H -RMN DO EXSUDATO DE *Salvia uliginosa* Benth.

Assim como para o exsudato de *S. procurrrens* Benth., a diversidade química de *S. uliginosa* Benth. foi verificada via espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), onde também foi possível verificar sinais característicos de diterpenos.



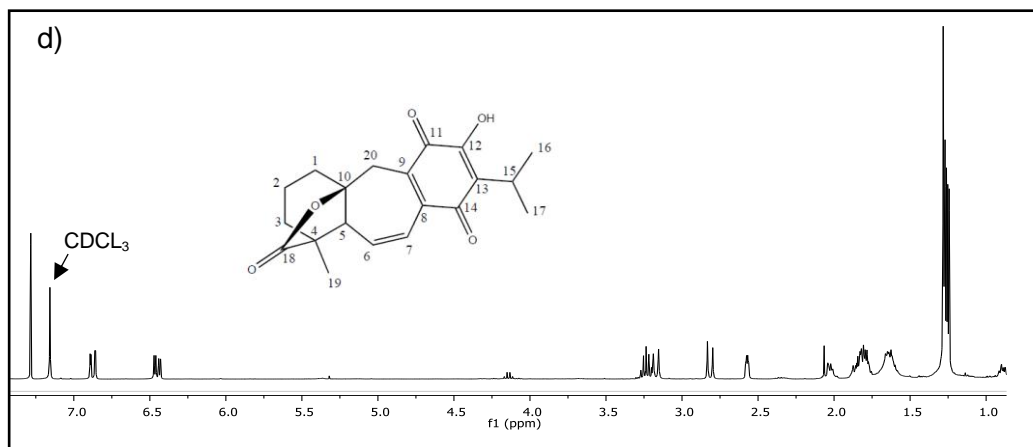


Figura 12 – Perfil ^1H -RMN do exsudato de *Salvia uliginosa* Benth. Em a) Espectro de ^1H -RMN do exsudato de *Salvia uliginosa* Benth.; b) Espectro de ^1H -RMN de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona; c) Espectro de ^1H -RMN de isoicetexona; d) Espectro de ^1H -RMN de icetexona.

Uma visualização mais detalhada do espectro foi realizada após o isolamento dos principais constituintes do exsudato desta espécie. Dessa forma, na comparação de dados espectrais do exsudato de *S. uliginosa* Benth. observa-se sinais de três dos compostos isolados, sendo eles, 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona, isoicetexona e icetexona, cuja elucidação estrutural está detalhada no item 5.4.4, 5.4.1 e 5.4.2, respectivamente.

Neste caso, também foi possível visualizar (Figura 12) os sinais de metilas (1) e metilenos (2) entre δH 1,12 e 2,15; o sinal referente ao grupo metil do acetato do composto 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona em δH 2,11 (3) e os duplo-dubletos referentes a H-20 na região entre δH 2,55 e 3,44 (4) dos compostos 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona e icetexona. O H-20 da isoicetexona também é visualizado em δH 7,37 (8).

Além disso, visualiza-se o septupletto de H-15 na região de δH 3,15 (5), sendo este próton presente em todos os compostos isolados.

O dubleto de H-7 do composto 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona em δH 6,23 (6), os prótons H-6 e H-7 da icetexona em δH 6,44 e 6,86, bem como o H-6' da isoicetexona em δH 2,7 (9) também aparecem no espectro do exsudato.

Por fim, sinais de H-5 e H-1 do composto 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona também são observados na região de δH 2,39 e 2,28 (10).

5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ISOLADOS DE *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth.

Das partes aéreas de *Salvia procurrens* Benth. e *Salvia uliginosa* Benth. foram isolados quatro diterpenos **1-4** (Tabela 2, Figura 13). Estes compostos apresentam esqueletos icetexanos bastante peculiares, ou seja, com anel C contendo um cromóforo de hidroxiquinona e anel A apoiando um quarto anel heterocíclico. Dessa forma, necessita-se informações bastante detalhadas de atribuições estruturais e estereoquímica dos mesmos. Assim sendo, cada composto foi identificado por análise espectrométrica de RMN, incluindo experimentos como ^1H , ^{13}C , APT, COSY, HSQC, HMBC e NOESY, e suas estruturas confirmadas por análise UHPLC-QTOF-MS. Todos os espectros estão apresentados em anexo.

Tabela 2 Isolamento dos compostos de *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. por coluna cromatográfica.

Planta	Isolado (rendimento mg)	Polaridade*	Aspecto
<i>Salvia procurrens</i> Benth.	Fruticulina A (18)	1:1	Cristal avermelhado
	Icetexona (25)	1:4	Pó amorfo alaranjado
<i>Salvia uliginosa</i> Benth.	Isoicetexona (20)	1:9	Pó amorfo amarelado
	7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (10)	0:10	Pó amorfo amarelado

* Polaridade em que o composto foi isolado (hexano:diclorometano)

O espectro de ^1H -RMN de cada composto isolado mostrou o septupletto característico do grupo metino isopropílico da porção α -hidróxi- β -isopropil-benzoquinona em δH 3,38 (**1**), δH 3,24 (**2**), δH 3,4 (**3**) e δH 3,22 (**4**) (H-15), já destacados no ^1H -RMN dos exsudatos.

As metilas do grupo isopropil foram observadas como duplo-dubletos (6H) nos compostos **1**, **2** e **4** e dubleto simples (6H) no composto **3**.

Além disso, a correlação de HMBC entre os carbonos aromáticos C-12, C-13 e a carbonila C-14 com o H-15 e o hidrogênio da hidroxila (OH-12) confirmou a presença de um anel α -hidróxi- β -isopropil-benzoquinona (anel C) em todos os diterpenos isolados.

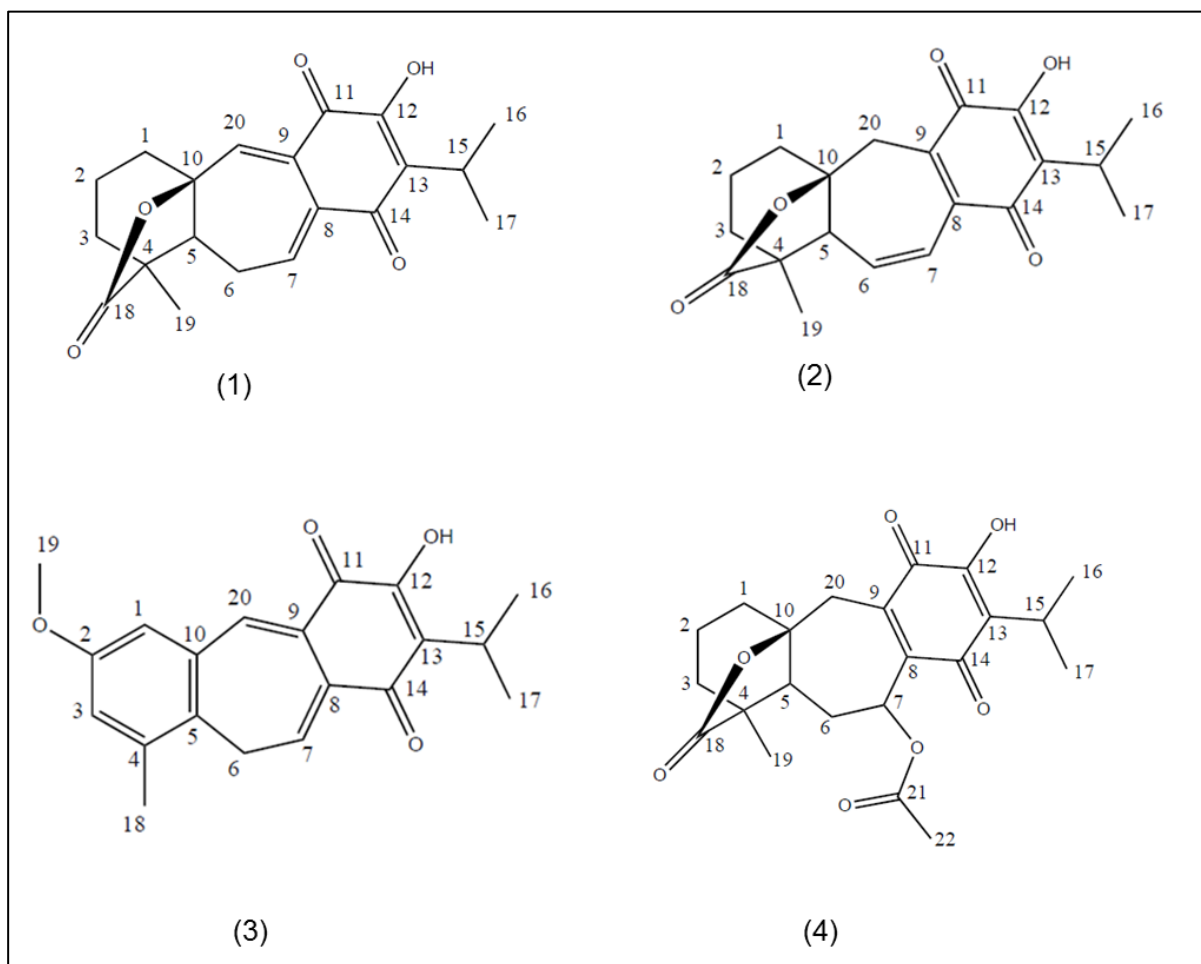


Figura 13. Compostos isolados de *S. procurrans* Benth. e *S. uliginosa* Benth. – 1. Isoicetexona; 2. Icetexona; 3. Fruticulina A; 4. 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona.

Os diterpenoides **2-4** são produtos naturais conhecidos e foram identificados por métodos espectroscópicos, principalmente RMN (400 MHz), e por comparação com dados da literatura. Icetexona (**2**) e 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (**4**) foram anteriormente obtidos das partes aéreas de *S. bellotaeflora* (WATSON; TAIRA, 1976; ESQUIVEL et al., 2017), bem como, fruticulina A (**3**) de *S. fruticulosa* (RODRIGUEZ-HAHN, 1986).

O outro α -hidróxi- β -isopropil-benzoquinona (**1**) isolado trata-se de uma molécula inédita a qual foi identificada por detalhado estudo dos dados espectroscópicos. O composto recebeu o nome trivial de isoicetexona.

5.4.1 Isoicetexona (**1**)

Composto **1** (Figura 14), foi isolado do exsudato de *S. uliginosa* Benth. como um pó amarelo amorfo com ponto de fusão 248 - 250 °C. O UHPLC-QTOF-MS de **1**, em

modo íon positivo, exibiu um $[M+H]^+$ em m/z 343,1540. Isto sugere um peso molecular de 342,391 correspondente a fórmula molecular de $C_{20}H_{22}O_5$.

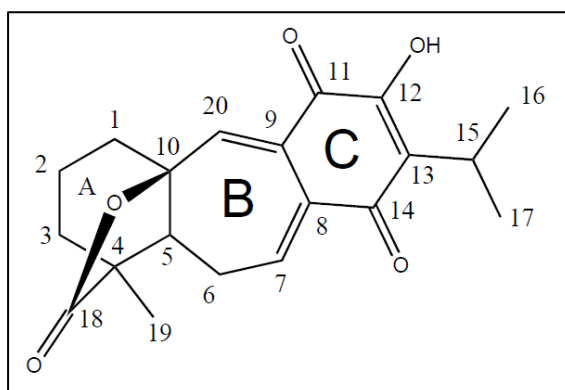


Figura 14. Estrutura molecular da isoicetexona (**1**)

O espectro de ^{13}C -RMN analisado com a ajuda dos experimentos APT, HSQC e HMBC mostraram a presença de três grupos carbonílicos, dois carbonos olefínicos, quatro grupos metílicos, três grupos metílicos, dois metinos sp^3 , dois carbonos quaternários sp^3 e quatro carbonos quaternários sp^2 .

No espectro de 1H -RMN de **1**, sinais característicos de um grupo isopropílico foram observados em δH 3,38 (1H, sept, $J = 7,1$ Hz) e δH 1,26 (6H, m, $J = 1,6$ e $2,12$ Hz), os quais se referem ao H-15 e aos grupos metílicos C-16/C-17, respectivamente (Tabela 3).

O grupo isopropílico na posição C-13 é frequentemente encontrado em diterpenos isolados de espécies de *Salvia* (ESQUIVEL et al., 2017) sendo que os dados do espectro de ^{13}C -RMN foram consistentes com a presença deste, a partir da observação dos sinais esperados em δC 128,25 (C-13); 25,09 (C-15); 19,49 (C-16) e 19,33 (C-17).

Além disso, sinais em δC 132,65 (C-8); 132,20 (C-9); 181,91 (C-11); 154,71 (C-12) e 183,84 (C-14) também mostram a presença de um sistema orto-hidróxi-para-benzoquinona na molécula. O sinal em δC 177,96 foi atribuído à carbonila de γ -lactona, como observado no composto 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (ESQUIVEL et al., 2017).

Tabela 3. Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) e ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do isolado **1**

Posição	δC , mult.	δH (J/ Hz)	HMBC
1	35,34; CH_2	1,45-1,57 m	3, 4, 5, 18
2	34,36; CH_2	1,75-1,83 dd (3,1; 13,4; 5,8)	3, 4, 5
3	19,54; CH_2	1,84-1,95 m	2, 4, 5, 10
4	47,97; C	-	-
5	57,25; CH	2,06 dd (2,5; 4,7; 8,7)	1, 3, 7, 10, 18, 20
6	25,21; CH_2	2,14 dd (6,3; 14,3; 5,4) 2,68 m	1, 5, 8, 9, 14, 20
7	142,69; CH	7,37 m	5, 6, 13, 14, 15
8	132,65; C	-	-
9	132,20; C	-	-
10	85,51; C	-	-
11	181,91; C	-	-
12	154,71; C	-	-
13	128,25; C	-	-
14	183,84; C	-	-
15	25,09; CH	3,38 sept (7)	8, 12, 14, 16, 17
16	19,49; CH_3	1,26 m (1,6; 2,1)	14, 15, 17
17	19,33; CH_3	1,26 m (1,6; 2,1)	14, 15, 16
18	177,96; C	-	-
19	17,30; CH_3	1,28 d (1,6)	4, 5, 10, 18
20	140,28; CH	7,29 s	1, 5, 7, 9, 10, 11, 14
OH	-	7,62 s	-

Considerando a proximidade com a lactona, o sinal do metileno H-6 (Anel B) foi observado em δH 2,14 e 2,68, mostrando correlação nos dados de HMBC com δC 35,34 (C-1) e 57,25 (C-5), pertencentes ao anel A. Por outro lado, o anel quinona adjacente (C) influencia H-7 e H-20 para um deslocamento químico mais baixo de δH 7,37 e δH 7,29, respectivamente.

Outros sinais relevantes observados no espectro de ^1H -RMN de **1** são dois metilenos meta-acoplados (H-3 e H-1), um grupo metila (H-19) e um amplo sinal entre δH 1,75 e 1,83 (δC 34,36) os quais foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do metileno C-2. Além disso, um carbono não protonado observado em δC 85,51 foi atribuído para C-10. Todas estas características são referentes ao anel A.

As correlações de HMBC dos hidrogênios do anel B (H-20 com C-1 (anel A); H-20 com C-11 e C-9 (anel C); H-6 com C-5 (anel A) permitiram caracterizar totalmente o anel B e para sustentar o esqueleto icetexano proposto para o composto **1**.

Por fim, a estereoquímica relativa de **1** (Figura 15), foi estabelecida com o auxílio dos espectros bidimensionais COSY, HMBC e NOESY.

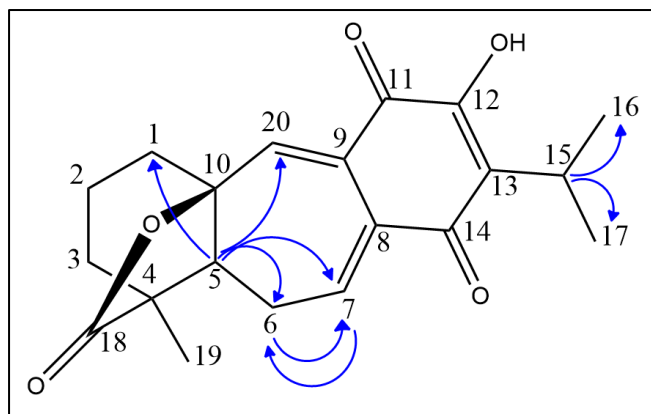


Figura 15. Correlação de COSY, HMBC e NOESY da isoicetexona.

No espectro de COSY foi possível visualizar uma correlação entre o próton H5 com os prótons H1, H6 e H7, sendo que, este também mostra correlação com H-20 nos dados de NOESY.

Considerando o grupo isopropílico, foi observado em todos os espectros analisados uma correlação entre H-15 com Me-16 e Me-17, sendo proposto, dessa forma, estarem na mesma orientação. Além disso, a correlação dos hidrogênios H6 e H7 também foi visualizada.

O composto **1**, denominado como isoicetexona, é um derivado icetexano de estrutura inédita.

5.4.2 Icetexona (**2**)

O composto **2** (Figura 16), identificado como icetexona, teve seu primeiro isolamento cerca de 40 anos atrás, das partes aéreas de *Salvia bellotaeflora*, sendo posteriormente isolado de diversas espécies de *Salvia*. Este composto foi o primeiro 9(10→20)-abeo-abietano a ser descoberto, originando um novo grupo de diterpenos

nomeado classe dos icetexanos. Esta classe é caracterizada por apresentar uma ligação éter ou lactona e uma oxigenação adicional na posição C18 (GROVE, 2010).

No entanto, a configuração absoluta deste composto natural ainda não havia sido rigorosamente provada (WATSON; TAIRA, 1976; ESQUIVEL et al., 2018). Muita controvérsia há na literatura, sendo que alguns trabalhos relatam dados bastante diferentes tanto para os deslocamentos químico quanto para as constantes físico-químicas. Segundo um trabalho muito recente (ESQUIVEL et al., 2018), a possibilidade de o composto apresentar polimorfismo justificaria tais diferenças. Várias publicações relatam o composto como epi-icetexona, que apresentaria o hidrogênio da posição 5 em β . No estudo de Esquivel e colaboradores, de 2018, entretanto, os autores concluíram que no composto natural, o hidrogênio da posição 5 tem configuração α .

Neste trabalho, o composto foi isolado como um pó amorfo alaranjado, das partes aéreas de *S. procurrans* Benth. Todavia, através de cromatografia de camada delgada (CCD) observou-se que o mesmo também está presente no exsudato de *S. uliginosa* Benth. Por recristalização em diclorometano, o composto apresentou-se como cristais vermelho-alaranjados.

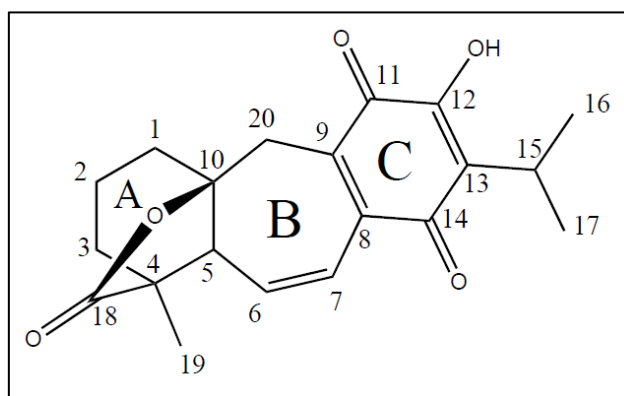


Figura 16. Estrutura molecular da icetexona (**2**)

A rotação óptica observada para o composto isolado foi negativa, $[\alpha]^{25}_D -90.46^\circ$, e o mesmo apresentou um ponto de fusão de 254-258 °C. Estes dados estão de acordo com os dados obtidos para icetexona, descritos por Esquivel et al. (2018). O espectro de infravermelho revelou bandas de hidroxila (3364 cm^{-1}) e carbonila para-quinóide ($1643, 1628\text{ cm}^{-1}$).

Além disso, dados de ^1H RMN e ^{13}C RMN também foram comparados com a literatura, como pode ser observado na Tabela 4 (ESQUIVEL, 2018). Nesta tabela apresenta-se também os dados da literatura obtido para a denominada “epi-icetexona” (GROVE, 2010).

Tabela 4. Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) e ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do isolado **2**, icetexona da literatura e do epímero 5-epi-icetexona.

Posição	Icetexona isolada		Icetexona Literatura		5-epi-icetexona	
	δC , mult	δH , mult (J/Hz)	δC , mult	δH , mult (J/Hz)	δC	δH
1	35,56; CH_2	2,04 – 1,56; m	35,6; CH_2	2,01; m	27,8; CH_2	1,51-1,71; m
2	19,48; CH_2	2,04 – 1,56; m	19,5; CH_2	1,81; m		1,51-1,71; m
3	35,95; CH_2	2,04 – 1,56; m	35,9; CH_2	1,62; m 1,77; m	38,8; CH_2	1,51-1,71; m
4	47,67; C	-	47,7; C	-	46,9; C	-
5	57,7; CH	2,56; dd (4; 1)	57,7; CH	2,55; dd (5; 2)	54,7; CH	2,86; s
6	138,7; CH	6,44; dd (4; 8)	138,7; CH	6,43; dd (12,3; 5)	133,7; CH	6,18; dd (14; 2)
7	125,36; CH	6,86; dd (4; 12)	125,4; CH	6,86; dd (12,3; 2)	125,5; CH	7,14; dd (10; 2,8)
8	140,53; C	-	140,5; C	-	137,8; C	-
9	133,64; C	-	133,6; C	-	133,0; C	-
10	92,36; C	-	92,3; C	-	82,1; C	-
11	182,8; C	-	182,8; C	-	184,0; C	-
12	150,82; C	-	150,8; C	-	150,8; C	-
13	125,13; C	-	125,1; C	-	124,1; C	-
14	185,65; C	-	185,6; C	-	185,8; C	-
15	24,38; CH	3,22; sept (6)	24,4; CH	3,22; sept (7)	25,0; CH	3,24; sept (5,6)
16	19,85; CH_3	1,24; dd (4; 8)	19,9; CH_3	1,24; d (7)	20,1; CH_3	1,25; dd (5,6; 0,8)
17	19,88; CH_3	1,24; dd (4; 8)	19,8; CH_3	1,24; d (7)	19,3; CH_3	1,25; dd (5,6; 0,8)
18	178,78; C	-	178,8; C	-	179,0; C	-
19	18,17; CH_3	1,27; s	18,2; CH_3	1,26; s	18,9; CH_3	1,27; s
20	32,7; CH_2	2,8; d (12) 3,15; d (12)	32,7; CH_2	2,79; d (13,9) 3,16; d (13,9)	27,5; CH_2	2,94; (15,6) 3,58; d (15,6)
OH	-	7,14; s	-	7,11; s	-	7,20; s
PF	254 \pm 258 $^\circ\text{C}$		260 \pm 264 $^\circ\text{C}$		219 \pm 223 $^\circ\text{C}$	

Fonte: ESQUIVEL et al., 2018; GROVE, 2010.

PF: ponto de fusão

O espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) da icetexona revelou um grupo isopropil ligado a um anel benzoquinona (δ 1,26; 6H; dd; J=4 e 8 Hz; e δ 3,24; septupletto; 1H; J=6), bem como, indicou a presença de sinais de metilenos nas regiões entre δ 1,56 e 2,04, os quais foram atribuídos a H-1, H-2 e H-3. Além disso, em δ 2,82 observa-se o sinal de H-20, o qual também é metileno. Um singletto observado em δ 7,16 foi atribuído

a um hidrogênio ligado ao grupo hidroxila e dois dubletos observados em δ 6,87 e δ 6,45 são correspondentes ao H-7 e H-6.

Icetexona (**2**) é uma molécula bastante complexa, exibindo oxigenação nas posições C11, C12 e C14, bem como um sistema lactona entre o C4 e o C10. Além disso, quatro grupos metilenos são visualizados, sendo que somente os hidrogênios do C-20 aparecem como um sistema ABX. Os três metilenos restantes (C-1, C-2 e C-3) pertencentes ao anel A, devem estar acoplados devido a vizinhança (CORTEZ et al., 2013).

Dessa forma, os espectros dimensionais (1D) ^1H , ^{13}C RMN e APT em combinação com o bidimensional (2D) gHSQC e NOESY forneceram dados onde cada carbono é atribuído individualmente, bem como a avaliação dos hidrogênios e seus deslocamentos químicos.

Como citado anteriormente, em estudos previamente realizados, os quais apresentaram isolamento de icetexona, foi possível verificar que esta molécula apresenta ambiguidade quanto aos dados de caracterização, como por exemplo, ponto de fusão e índice de rotação. Esquivel et al. (2018) explica a ocorrência devido ao fato de a molécula apresentar polimorfismo, podendo ser isolada na forma de cristais vermelho-alaranjados (TAIRA; WATSON; DOMINGUEZ, 1976), cristais alaranjados (WATSON; TAIRA, 1976), cristais amarelos (DOMINGUEZ, et al., 1976) ou pó amorfo.

5.4.3 Fruticulina A (**3**)

O composto **3** (Figura 17), fruticulina A, teve sua estrutura estabelecida em 1986, a partir do primeiro isolamento das partes aéreas de *Salvia fruticulosa*. Além disso, foi o primeiro exemplo de um diterpeno abietanoquinona com um anel A aromático e um anel B de sete membros a ser isolado, sendo biogeneticamente relacionada à icetexona (RODRIGUEZ-HAHN, 1986). Posteriormente, assim como a icetexona, fruticulina A foi obtida de partes aéreas de diferentes espécies de *Salvia* estudadas.

Considerando que este composto apresenta-se como o mais abundante no espectro de ^1H RMN do exsudato de *Salvia procurrens* Benth., o isolamento foi realizado a partir do exsudato desta espécie. Através de CCD foi possível verificar que o mesmo também está presente, minoritariamente, no exsudato de *Salvia uliginosa* Benth.

O composto isolado apresenta um ponto de fusão de 175-178 °C e uma fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (m/z , 324 M^+), o que indica um alto grau de insaturação (RODRIGUEZ-HAHN, 1986). De acordo com o espectro de infravermelho foi possível verificar que a molécula apresenta um sistema quinonoide altamente conjugado ($1660,9$; $1600,7$; 1558 cm^{-1}) e um hidrogênio ligado a um grupo hidroxila ($3301,9\text{ cm}^{-1}$) (RODRIGUEZ-HAHN et al, 1986; RODRIGUEZ-HAHN et al, 1989).

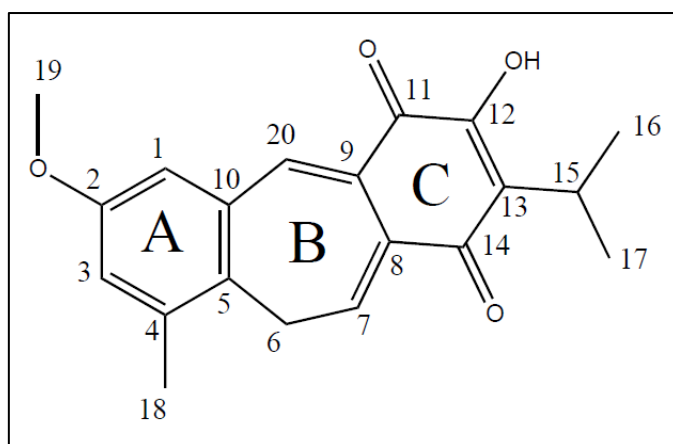


Figura 17. Estrutura molecular da fruticulina A (**3**)

Sua elucidação estrutural foi estabelecida a partir dos dados apresentados na Tabela 5 confrontados com dados da literatura.

O espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) indica a presença de um grupo isopropil ligado ao anel benzoquinona (δ 1,25; 6H, d, $J=8$ Hz; e δ 3,40; septupletto, 1H, $J=8$). Além disso, foi possível observar um grupo metil aromático (δ 2,45; 3H, s), uma função metóxi aromática (δ 3,81; 3H, s) e dois hidrogênios aromáticos em posição meta (δ 6,88 e 6,99; dd, 1H cada, $J=3$ Hz).

Um tripleto em δ 6,99 está conjugado a um dubleto observado em δ 3,16, sendo assim, atribui-se para os hidrogênios H-7 e para os hidrogênios do metileno C-6, devido os mesmos estarem próximo na estrutura da molécula. Um singletto observado em δ 7,69

foi atribuído a um hidrogênio ligado ao grupo hidroxila e um singlete em δ 8,18 a um hidrogênio vinílico (H-20) em uma ligação dupla altamente conjugada.

Tabela 5. Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) e ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do isolado **3**

Posição	Fruticulina A Isolada		Fruticulina A da literatura	
	δC mult	δH (J em Hz)	δC	δH
1	111,97; CH	6,88; dd (3)	112,25; CH	6,82; dd (3)
2	157,37; C	-	157,58; C	-
3	121,47; CH	6,99; dd (3)	121,55; CH	6,97; dd (3)
4	136,17; C	-	136,14; C	-
5	129,54; C	-	129,7; C	-
6	28,34; CH_2	3,16; dd (8)	28,42; CH_2	3,1; d (7)
7	140,87; CH	6,99; t (7)	140,80; CH	6,95; t (7)
8	133,05; C	-	133,27; C	-
9	132,05; C	-	132,18; C	-
10	135,60; C	-	135,78; C	-
11	183,15; C	-	183,23; C	-
12	154,68; C	-	154,7; C	-
13	127,07; C	-	127,14; C	-
14	184,05; C	-	183,95; C	-
15	24,95; CH	3,4; sept (8)	25,2; CH	3,35; sept (7)
16	19,55; CH_3	1,25; d (8)	19,62; CH_3	1,25; d (7)
17	19,55; CH_3	1,25; d (8)	19,62; CH_3	1,25; d (7)
18	20,26; CH_3	2,45; s	20,14; CH_3	2,35; s
19	55,39; CH_3	3,81; s	55,39; CH_3	3,8; s
20	133,94; CH	8,18; s	133,81; CH_3	81; s
OH	-	7,69; s		7,6; s

Fonte: RODRIGUEZ-HAHN, 1986; GIACOMELLI et al., 2012

O espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) de fruticulina A está de acordo com a estrutura proposta, considerando que os valores obtidos são muito próximos aos dados do primeiro isolamento realizado por RODRIGUEZ-HAHN, 1986 (Tabela 5).

5.4.4 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (**4**)

O composto isolado 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (**4**) (Figura 18) foi obtido do exsudato de *Salvia uliginosa* Benth. como pó amarelo amorfo de ponto de fusão 110-115 °C, que apresentou [M+H] em m/z= 403,1751, correspondente a fórmula molecular C₂₂H₂₆O₆.

Esta molécula, isolada de partes aéreas da *Salvia ballotaeflora* teve sua estrutura elucidada recentemente (ESQUIVEL et al., 2017).

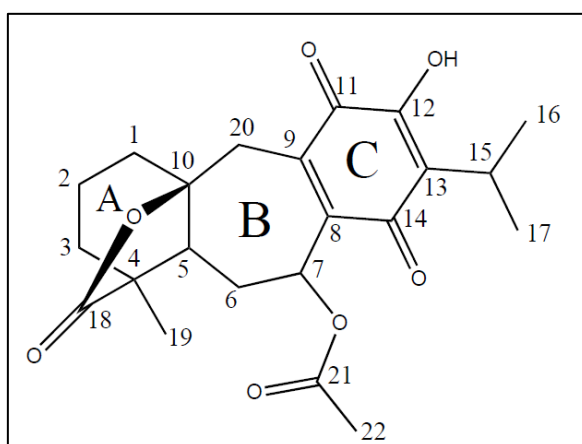


Figura 18. Estrutura molecular da 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (**4**)

Dessa forma, os dados de ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) foram analisados e comparados com os dados da literatura (Tabela 6). Assim, foi possível verificar a presença de septupletto em δH 3,23 e um sinal em δH 1,26 (6H, dd, J = 7 and 2 Hz, H-16 e H-17), o que indica a presença de um anel C isopropil-orto-hidroxi-para-benzoquinona.

Além disso, espectros de ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) APT e HSQC revelaram sinais para 22 carbonos, contabilizando a presença de um acetato (δC 169,50, C-21; δC 20,58, C-22), três grupos metil (δC 17,10; 19,77; 19,87), grupos oxigenados (metino em δC 65,81 e seis carbonos quaternários em δC 49,51; 81,67; 150,24; 179,50; 183,33 e 184,22), cinco metilenos (δC 27,10; 19,61; 35,30; 37,21 e 30,06), dois metinos não oxigenados (δC 50,90; 24,51) e três carbonos quaternários não oxigenados (δC 125,46; 135,32; 144,27).

Sinais relevantes que aparecem no espectro de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) em δC 179,50 (C-18); 81,67 (C-10) e 17,10 (C-19) foram atribuídos ao sistema lactona presente no anel A e um sinal em δC 30,06 para o grupo metileno C-20 do anel B. Essas características são típicas de um derivado icetexano (ESQUIVEL et al., 2017).

Tabela 6. Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) e ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) do isolado 4

Posição	7-acetoxi-6,7-diidroicetexona Isolada			7-acetoxi-6,7 diidroicetexona da literatura	
	δC , mult	δH mult (J em Hz)	HMBC	δC	δH
1	37,21; CH_2	1,78 s 2,0 s	2, 3, 5, 10, 20	37,4; CH_2	1,77; d (12,0; 5,4) 1,98; dd (12,6; 4,9)
2	19,61; CH_2	1,68 m 1,86 m	1, 4, 10, 18	20,0; CH_2	1,65; m 1,84; m
3	35,30; CH_2	1,74 d (4)	2, 5, 10	35,5; CH_2	1,66; dd (12,9; 6,1) 1,73; m
4	49,51; C	-	-	49,6; C	-
5	50,90; CH	2,39 m	3, 4, 6, 18	51,0; CH	2,37; dd (12,0; 5,4)
6	27,10; CH_2	1,45 dd (12; 2,6; 14,8) 2,28 m	4, 5, 7, 8, 10	27,2; CH_2	1,43; dd (15,0; 12,0) 2,27; ddd (15,0; 7,2; 5,5)
7	65,81; CH	6,23 d (6,88)	5, 6, 8, 9, 14, 21	65,9; CH	6,21; d (7,0)
8	144,27; C	-	-	144,4; C	-
9	135,32; C	-	-	135,4; C	-
10	81,67; C	-	-	81,8; C	-
11	183,33; C	-	-	183,5; C	-
12	150,24; C	-	-	150,4; C	-
13	125,46; C	-	-	125,6; C	-
14	184,22; C	-	-	184,3; C	-
15	24,51; CH	3,23	11, 12, 13, 14, 16, 17	24,7; CH	3,21; sept (7,0)
16	19,77; CH_3	1,26 dd (4; 1,8)	13, 15, 17	19,9; CH_3	1,24; d (7,0)
17	19,87; CH_3	1,26 dd (4; 1,8)	13, 15, 16	19,8; CH_3	1,27; d (7,0)
18	179,50; C	-	-	179,6	-
19	17,10; CH_3	1,12 s	3, 4, 5, 18	17,2; CH_3	1,11; s
20	30,06; CH_2	3,03 d (15,7) 3,44 d (15,7)	1, 5, 8, 9, 10, 11	30,2; CH_2	3,01; d (15,7) 3,43; d (15,7)
21	169,50; C	-	-	169,6; C	-
22	20,58; CH_3	2,11 s	21	20,7; CH_3	2,09; s
OH	-	7,06 s	11, 12, 13	-	7,01; s

Fonte: ESQUIVEL et al., 2017

Além disso, dubletos no espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) em δH 3,03 e 3,44 (J=15,68 Hz) são atribuídos aos hidrogênios do C-20 e um singlete em δH 1,12 aos hidrogênios do metil C-19, confirmando, assim, as conclusões acima citadas.

Confirmando a presença de grupo acetato na molécula, visualiza-se um singlete em δH 2,11 pertencente aos hidrogênios do metil C-22. Também, pela análise do espectro de COSY da molécula, observa-se uma correlação dos hidrogênios H-22 com o hidrogênio geminal H-7 (δH 6,23). A correlação entre C-21 e H-7 é vista no espectro

de HMBC, onde também é possível visualizar correlação entre H-7 com C-5, C-6, C-8, C-9 e C-14. O sinal de H-5 mostrou correlações com o C-3, C-4, C-6 e C-18.

Na elucidação estrutural do primeiro isolamento de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona, os autores citam que pelo espectro de COSY é possível visualizar o hidrogênio H-7 correlacionado com um dos hidrogênios do metileno H-6 (δ H 2,27; 1H; ddd, J = 15,0; 7,2; 5,5 Hz), sendo que este sinal de H-6 também está correlacionado ao seu hidrogênio geminal em δ H 1,43 (1H; brdd; J = 15,0; 12,0 Hz). Além disso, os hidrogênios de H-6 também estão correlacionados ao duplo dubleto em δ H 2,37 (1H; J = 12,0; 5,4 Hz) referente ao hidrogênio H-5. Os autores também consideraram que o átomo de hidrogênio de H-7 está correlacionado apenas a um dos átomos de hidrogênio de H-6 (δ H 2,27) e dessa forma, sugerem que este hidrogênio forme um ângulo de 90 graus com o outro átomo de hidrogênio do metileno H-6 (δ H 1,43) (ESQUIVEL et al., 2017). Todas estas características citadas também foram observadas nos espectros do composto isolado nesta pesquisa, garantindo assim, confirmação da estrutura molecular.

Para a configuração relativa, utilizou-se dados de espectros de COSY e NOESY. Dessa forma, com a obtenção do deslocamento químico de H-7 e suas correlações observadas no espectro de COSY foi possível localizar o grupo éster com uma orientação pseudo-axial, e também uma orientação axial para o próton H-5 em relação aos prótons de H-6.

5.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIQUIMIOTÁXICA

Uma revisão recente da literatura feita por Bonesi, et al., (2017), indicou ação anti-inflamatória já comprovada para os principais constituintes de mais espécies de *Salvia*, sendo elas, *S. ceratophylla*, *S. chloroleuca*, *S. fruticosa*, *S. lachostachys*, *S. lavandulifolia*, *S. miltiorrhiza*, *S. mirzayanii*, *S. plebeia*, *S. verbenaca*, e *S. virgata*.

Assim, a fim de avaliar o potencial anti-inflamatório *in vitro* dos exsudatos e compostos isolados de *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. no controle da inflamação através da inibição da migração de leucócitos polimorfonucleares (PMN), empregou-se o ensaio de quimiotaxia, onde se verifica a migração de neutrófilos em direção a um fator quimiotáxico. Os exsudatos de *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. foram testados em concentrações de 0,01 a 0,1 μ g/mL, enquanto os compostos

isolados foram testados nas concentrações de 0,001 a 5 µg/mL. Os resultados da atividade anti-quimiotática estão demonstrados na Tabela 7 expressos como porcentagem máxima de inibição de migração em comparação com o controle negativo (LPS). A Figura 19 apresenta os resultados expressos em porcentagem de migração. A indometacina foi utilizada como controle positivo e mostrou 60,9% da inibição da migração de leucócitos a uma concentração de 10 µg/mL.

Tabela 7. Efeito *in vitro* de compostos isolados e exsudato de *S. procurrans* Benth. e *S. uliginosa* Benth. na migração de neutrófilos em comparação com o controle positivo e negativo.

Amostra	Concentração (µg/mL)	Migração (µm)	Inibição da migração (%)
Exsudato <i>S. procurrans</i> Benth.	0,1	17,3±2,1	46,6***###
	0,01	21,5±2,8	33,4***###
Exsudato <i>S. uliginosa</i> Benth.	0,1	14,7±2,4	54,6***
	0,01	15,7±1,5	51,5***##
Isoicetexona	5	SM	100***###
	1	SM	100***###
	0,1	SM	100***###
	0,01	18,4±1,3	42,9***###
	0,001	25,3±1,8	21,8***###
Icetexona	5	SM	100***###
	1	SM	100***###
	0,1	17,8±1,9	45,0***###
	0,01	18,9±1,5	41,5***###
	0,001	20,3±1,3	37,3***###
Controle negativo	-	100	0
Indometacina	10	31,6±6.4	60,9

A quimiotaxia é representada como média ± desvio padrão da migração de leucócitos. ***, ### p < 0,001 e ## p < 0,01 indicam os níveis de significância em relação aos grupos controle: controle negativo (lipopolissacarídeo -LPS) e controle positivo (indometacina), respectivamente (ANOVA seguido do teste de Tukey). SM: não houve migração

Com base nos resultados, todas as amostras testadas mostraram uma inibição significativa da migração de leucócitos em comparação com o controle negativo (p < 0,001) e esta inibição foi dose dependente. As amostras de exsudato apresentaram atividades que variaram de 33,4 a 54,6% de inibição da migração, com destaque para o exsudato de *S. uliginosa* Benth. que apresentou atividade semelhante à indometacina, não apresentando diferença significativa (p > 0,001). Dos compostos isolados, a isoicetexona apresentou 100% de inibição da migração nas concentrações de 0,1 e 5 µg/mL e a icetexona nas concentrações de 1 e 5 µg/mL demonstrando para estes compostos um possível efeito anti-inflamatório importante por este mecanismo. No entanto, torna-se necessário um teste de citotoxicidade para garantir o resultado positivo deste ensaio.

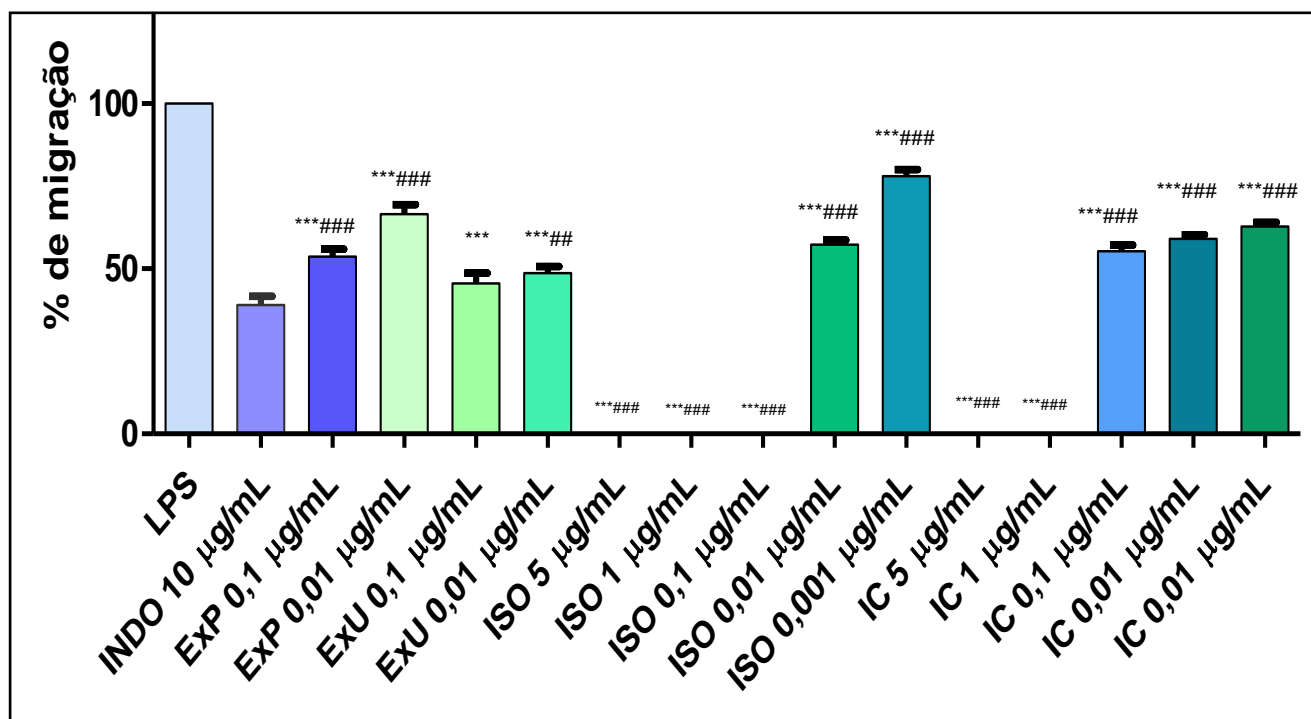


Figura 19. Efeito *in vitro* de compostos isolados e exsudato de *S. procurrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. na migração de neutrófilos em comparação com o controle positivo e negativo. ***, ### p < 0,001 e ## p < 0,01 indicam os níveis de significância em relação aos grupos controle: controle negativo (lipopolissacarídeo -LPS) e controle positivo (INDO 10), respectivamente. ExP: Exsudato de *S. procurrens*, ExU: Exsudato de *S. uliginosa*, ISO: isoicetexona, IC: icetexona. (ANOVA seguido do teste de Tukey).

De acordo com a literatura, muitos extratos vegetais podem apresentar mecanismos capazes de inibir a migração leucocitária (ANDRADE et al., 2011; ENECHI; ODO; ONYEKWELU, 2013; DRESCH et al., 2014), especialmente os ricos em terpenoides.

De acordo com Simón-Arceo et al. (2017) os terpenoides são moléculas estreitamente relacionadas aos compostos esteroides, o que pode explicar as propriedades inflamatórias e analgésicas, as quais são mediadas pela inibição de ciclo e lipo-oxigenases - os principais fatores inflamatórios envolvidos na via do ácido araquidônico.

Além disso, os diterpenoides parecem estar envolvidos na modulação das vias de sinalização celular da resposta inflamatória, como a ativação do fator de transcrição nuclear-kappaB (NF-kB). NF-kB desempenha um papel importante na regulação das respostas imunes e inflamatórias (LAS HERAS; HORTELANO, 2009).

Em estudos realizados por Poeckel et al. (2016), o ácido carnósico (CA) e o carnosol (CS), diterpenos fenólicos presentes em *Rosmarinus officinalis* e *Salvia officinalis*, os autores descobriram que (I), CA e CS inibem a formação de leucotrienos pró-inflamatórios em leucócitos polimorfonucleares ($IC_{50} = 15-20 \mu M$ [CA] e $7 \mu M$ [CS], respectivamente), bem como as 5-lipoxigenase ($IC_{50} = 1 \mu M$ [CA] e $0,1 \mu M$ [CS], respectivamente); (II) tanto CA quanto CS antagonizam potencialmente a mobilidade intracelular de Ca^{2+} induzida por um estímulo quimioestático, e (III) CA e CS atenuam a formação de espécies reativas de oxigênio e a secreção de elastase de leucócitos humanos.

Assim, considerando que o efeito anti-inflamatório obtido foi significativo para os exsudatos e que tal atividade foi intensificada após o isolamento dos compostos, pode-se sugerir que, a atividade anti-inflamatória das espécies de *Salvia* estudadas está relacionada à presença de terpenoides, mais especificamente, diterpenos conforme previamente citado pela literatura (MELO, et al., 2012; PIERRE et al., 2017).

A ação anti-inflamatória inicial é caracterizada por vasodilatação e aumento da permeabilidade. Dessa forma, a ação desses compostos ocorre nesta fase, devido os mesmos demonstrarem potencialidade de inibir os alvos moleculares (células migratórias do tecido perivascular), em respostas inflamatórias. Essa inibição da migração pode estar parcialmente relacionada com a redução da expressão de moléculas de adesão, síntese de prostaglandinas, liberação de citocinas e outros mediadores. (MIGUEL, 2010; BEG, 2011; MELO, et al., 2012; BONESI, et al., 2017).

CONCLUSÕES

- As amostras apresentaram rendimentos para os exsudatos de 3,3% para *S. procurrrens* Benth. e 5,9% *S. uliginosa* Benth.;

- A visualização da diversidade química de constituintes presentes no exsudato de *S. procurrrens* Benth., obtida via ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) demonstrou a presença de fruticulina A e para *S. uliginosa* Benth., os sinais dos compostos 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona, isoicetexona e icetexona foram mais relevantes;

- Das partes aéreas de *S. procurrrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth. foram isolados quatro diterpenos que apresentaram esqueletos icetexanos bastante peculiares, ou seja, com anel C contendo um cromóforo de hidroxiquinona e anel A apoiando um quarto anel heterocíclico;

- Destes quatro compostos, identificados por métodos espectroscópicos, principalmente RMN (400 MHz), e por comparação com dados da literatura, icetexona e fruticulina A isoladas da espécie *S. procurrrens* Benth. são produtos naturais conhecidos. Da espécie *S. uliginosa* Benth. foi isolado o composto também já descrito na literatura 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona e o composto isoicetexona, o qual trata-se de uma molécula inédita que foi identificada por detalhado estudo dos dados espectroscópicos;

- Para o ensaio de avaliação de efeito antiquimiotáxico, determinado através do método da câmara de Boyden, verificou-se significativa redução da migração de neutrófilos para todas as amostras testadas de *S. procurrrens* Benth. e *S. uliginosa* Benth., especialmente para os compostos isolados isoicetexona e icetexona.

REFERÊNCIAS

AKKOL, E.K.; GOGER, F.; BASER, K. H. Phenolic composition and biological activities of *Salvia halophila* and *Salvia virgata* from Turkey. **Food Chemistry**, v. 108, p. 942–949, 2008.

AL-HAZIMI, H. M. G; MIANA, G. A. The diterpenoids of *Salvia* species. **Journal of the Chemical Society of Pakistan**, v.16, p. 46 - 63, 1994.

ALI, A.; TABANCA, N.; DEMERCI, B.; BLYTHE E. K.; ALI, Z.; BASER, K. H.; KHAN, I. A. Chemical composition and biological activity of four *Salvia* essential oils and individual compounds against two species of mosquitoes. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.63 (2), p. 447–456, 2015.

ALIMPIĆ, A.; OALDJE, M.; MATEVSKI, V.; MARIN, P., D.; DULETIC-LAUSEVIC, S. The *in vitro* antioxidative and cytotoxic effects of selected *Salvia species* water extracts. **Journal of Applied Botany and Food Quality**, v. 88, p.115–119, 2015.

ALIMPIĆ, A.; OALDJE, M.; MATEVSKI, V.; MARIN, P., D.; DULETIC-LAUSEVIC, S. Antioxidant activity and total phenolic and flavonoid contents of *Salvia amplexicaulis* Lam. extracts. **Arch. Biol. Sci**, v. 66, p. 307–316, 2014.

ALIMPIĆ, A.; MIKUTINOVIC, M.; KNEZEVIC, A.; DULETIC, S. Biological activities and chemical composition of *Salvia amplexicaulis* Lam. Extracts. **Industrial Crops & Products**, v. 105, p. 1–9, 2017.

ANDRADE, J. M. M.; ABOY, A. L.; APEL, M. A.; RASEIRA, M. C. B.; PEREIRA, J. F. M.; HENRIQUES, A. T. Phenolic composition in different genotypes of guabiju fruits (*Myrcianthes pungens*) and their potential as antioxidant and antichemotactic agents. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 8, p. 1181-1187, 2011.

ARAUJO, E. C. C.; LIMA, M. A.; NUNES, E. P.; SILVEIRA, E. R. Abietane diterpenes from *Hyptis platanifolia*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 16 (6B), p. 1336-1341, 2005.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils- a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446-75, 2008.

BEG, S.; SWAIN, S.; HUSSAIN, M. S. Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents: Recent advances, current clinical status and future perspectives. **Review Pharmacognosy**, v. 5, n. 10, p. 120-137, 2011.

BEN FARHAT, M. SOTOMAYOR, J. A.; CHAOUCH-HAMADA, R.; JORDAN, M. J. Antioxidant potential of *Salvia officinalis* L. residues as affected by the harvesting time. **Industrial Crops & Products**, v. 54, p. 78–85, 2014.

BISIO, A.; ROMUSSI, G.; RUSSO, E.; CAFAGGI, S.; SCHITO, A. M.; REPETTO, B.; TOMMASI, N. Antimicrobial activity of the ornamental species *Salvia corrugate*, a potential new crop for extractive purpose. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v, 56, p. 10468-10472, 2008.

BOER, M. NSAIDS and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. **Lancet**, v. 357 (9264), p. 1222-1223, 2001.

BONESI, M., LOIZZO, M.; ACQUAVUVA, R.; MALFA, G. A.; AIELLO, F.; TUNDIS, R. Anti-inflammatory and antioxidant agents from *Salvia* genus (Lamiaceae): An assessment of the current state of knowledge. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 16, Issue 2, 2017. DOI : 10.2174/1871523016666170502121419.

BOONYARATHANAKORNKIT, L.; CHE, C. T.; FONG, H. H.; FARNSWOTH, N. R. Constituents of *Croton crassifolius* roots. **Planta Medica**, v. 54, n.1, p. 61-63, 1988.

BOSZORMENYI, A.; HETHELYI, E.; FARKAS, A.; HORVATH, G.; PAPP, N.; LEMBERKOVICS, E.; SZOKE, E. Chemical and genetic relationships among sage (*Salvia officinalis* L.) cultivars and judean sage (*Salvia judaica* Boiss.). **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 57, p. 4663–4667, 2009.

BOZIN, B.; MIMICA-DUKIC, N.; SAMOJLIK, I.; JOVIN, E. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., lamiaceae) essential oils. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 55, p. 7879-85, 2007.

BRANDT, L.G.; NEUBAUERS, J. Miro resin. Part I. Ferruginol. **Journal of Chemical Society**, p.1031-1037, 1939 DOI: 10.1039/JR9390001031.

BRUNE, K.; PATRIGNANI, P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Pain Research**, v. 8, p.105–118, 2015.

BRUNETON, J. **Pharmacognosy: Phytochemistry Medicinal Plants**. 2.ed. Lavoisier publishing, 1999.

BURTON, V. J.; BUTLER, L. M.; MCGETTRICK, H. M.; STONE, P. C.; JEFFERY, H. C.; SAVAGE, C. O.; RAINGER, G. E.; NASH, G. B. Delay of migrating leukocytes by the basement membrane deposited by endothelial cells in long term culture. **Experimental Cell Research**, v. 317, n. 3-3, p. 276-292, 2011.

CALICH, V.; VAZ, C. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2009.

CORTEZ, F. J.; LAPOINTEK, D.; HAMLIN, A. M.; SIMMONS, E. M.; SARPONG, R. Synthetic studies on the icetexones: enantioselective formal syntheses of icetexone and epi-icetexone. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5665-5676, 2013.

DARIAS, V.; BRAVO, L.; RABANAL, R.; SANCHEZ-MATEO, C. C.; MARTIN-HERRERA, D. A. Cytostatic and antibacterial activity of some compound isolated from several Lamiaceae species from the Canary Islands. **Planta Medica**, v. 56, p. 70-72, 1990.

DEVI, K.; MALAR, D. S.; NABAVI, S. F.; SUREDA, A.; XIAO, J.; NABAVI, S. M.; DANGLIA, M. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. **Pharmacology Research**, v. 99, p. 1-10, 2015.

DIZKIRICI, A. A molecular phylogeny of *Salvia euphratica* sensu lato (*Salvia* L.: Lamiaceae) and its closely related species with a focus on the section Hymenospace. **Plant Systematics and Evolution**, v. 301, p.2313–2323, 2015.

DOMINGUEZ, X. A.; GONZALEZ, H.; ARAGON, R.; GUTIERREZ, M.; MARROQUIN, J. S.; WATSON, W. Mexican medicinal plants XXIX. Three new diterpene quinones from *Salvia ballotaeflora*. **Planta Medica**, v. 30, p. 237-241, 1976.

DRESCH, R. R.; DRESCH, M. K.; GUERREIRO, A. F.; BIEGELMEYER, R.; HOLZSCHUH, M. H.; RAMBO, D. F.; HENRIQUES, A. T. Phenolic compounds from the leaves of *Vitis labrusca* and *Vitis vinifera* L. as a source of waste byproducts: development and validation of LC method and antichemotactic activity. **Food Analytical Methods**, v. 7, p. 527–539, 2014.

DUARTE, M. C. Novos diterpenos dos frutos de *Xylopia langsdorffiana*. Universidade Federal do Paraíba. *Dissertação (Mestrado)*, 87f., João Pessoa-PB, 2009.

DULGER, B.; HACIOGLU, N. Antifungal activity of endemic *Salvia tigrina* in Turkey. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, p. 1051–1054, 2008.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R.; CALIXTO, J. B. Medicinal Plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacology Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

ENECHI, O., C.; ODO, C., E.; ONYEKWELU, O.N. Inhibition of leucocyte migration: A mechanism of anti-inflammatory effect of the ethanol extract of the stem bark of *Alstonia boonei* in Wistar rats. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6, p. 925-927, 2013.

ESQUIVEL, B.; TAPAIA, E.; BRITO, C. B.; HERNANDEZ, N. P.; QUIJANO, L.; NATHAN, P. J. Absolute configuration of the diterpenoids icetexone and conacytone from *Salvia ballotaeflora*. **Chirality**, v. 30, p. 177-188, 2017.

FALKENBERG, M.B. Quinonas In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOMES, G. MELLO, J.C.G.; MENTZ, A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3.ed. Editora Universidade do Rio Grande do Sul. p. 833. 2001.

FAN, M.; ZHU, Y.; ZHANG, Z.; DU, R.; ZHU, Q.; WU, X.; ZHAO, Q. Salvihispin A and its glycoside, two neo-clerodane diterpenoids with neurotrophic activities from *Salvia hispanica* L. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p.143–146, 2018.

FIESER, L. F.; CAMPBELL, W. P. Concerning dehydroabietic acid and the structure of pine resin acids **Journal of the American Chemical Society**, v. 60 p.159-170, 1938.

FIRUZI, O.; MIRI, R.; ASADOLLAHI, M.; ESLAMI, S.; JASSBI, A. R. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 4, p. 801–810, 2013.

Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB8296>>. Acesso em: 04 Jun. 2018

FRONTANA, B., CARDENAS, J. RODRIGUEZ-HAHN, L. Diterpenoids from *Salvia coulteri*. **Phytochemistry**, v. 36 (3), p. 739-741, 1994.

FU, Z.; WANG, H.; HU, X.; SUN, Z.; HAN, C. The Pharmacological properties of *Salvia* essential oils. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n.7, p. 122-127, 2013.

GHORBANI, A.; ESMAEILIZADEH, M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v.7, p.433-440, 2017.

GILROY, D., DE MAEYER, R. New insights into the resolution of inflammation. **Seminars in Immunology**, v. 27 (3), p. 161-168, 2015. DOI: 10.1016/j.smim.2015.05.003.

GIACOMELLI, E.; BERTRAND, S.; NIEVERGELT, A.; ZWICK, V.; PIRES, C. S.; MARCOURT, L.; MINTEN, E. R.; CUENDET, M.; BISIO, A.; WOLFENDER, J. L. Cancer chemopreventive diterpenes from *Salvia corrugata*. **Phytochemistry**, v. 96, p.257–264, 2013.

GIULIANI, C.; ASCRIZZI, R.; TANI, C.; BOTTONI, M.; BINI, L. M.; FLAMINI, G.; FICO, G. *Salvia uliginosa* Benth.: Glandular trichomes as bio-factories of volatiles and essential oil. **Flora**, v. 233, p.12–21, 2017.

GONZÁLEZ, A. G. Synthetic derivatives of aromatic abietane diterpenoids and their biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p.834-842, 2014.

GONZÁLEZ, M.A. Aromatic abietane diterpenoids: total syntheses and synthetic studies. **Tetrahedron**, v. 71, p. 1883-1908, 2015.

GROVE, J. Asymmetric total syntheses of (+)-19-deoxycetexone, (-)-icetexone, and (+)-5-epi-icetexone. *Dissertação (Mestrado)*, 270f., Athens, Georgia, 2010.

GRUTKOSKI, P. S.; GRAEBER, C. T.; LIM, Y. P.; AYALA, A.; SIMMS, H. H. α -Defensin 1 (Human Neutrophil Protein 1) as an antichemotactic agent for human polymorphonuclear leukocytes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 8, p. 2666–2668, 2003.

HANSEL D. E.; DINTZIS, R. Z.; Fundamentos em Patologia. EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A., Rio de Janeiro, 2007.

HELFENSTEIN, A.; MIKKO, V.; DOROTA, N.; FATIH D.; GOKALP I.; SARA, K.; JARI, Y.; MOREIRA, V. M.; PAIVI, T. Antibacterial profiling of abietane-type diterpenoids, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.25, n.1, p.132-137, 2017.

JASSBI, A. R.; EGHTESEADI, F.; HAZERI, N.; MA'SUMI, H.; VALIZADEH, J.; CHANDRAN, J. N.; SCHNEIDER, B.; BALDWIN, I. Y. The roots of *Salvia rhytidia*: a rich source of biologically active diterpenoids, **Natural Product Research**, v. 31, n.4, p. 477-481, 2016.

JOHNSON, J. J. Carnosol: A promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. **Cancer Letters**, v. 305, p.1–7, 2011.

KABOUCHE, A.; KABOUCHE, Z. Bioactive diterpenoids of *Salvia* species. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 35, p. 753-833, 2008.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10ª edição, Lange, 2008.

KELECOM, A. Isolation, structure determination, and absolute configuration of barbatusol; a new bioactive diterpene with a rearranged abietane skeleton from the Labiate *Coleus barbatus*. **Tetrahedron**, v, 39 (21), p. 3603-3608, 1983.

KINTZIOS, S. E. Sage: The genus *Salvia*. **Medicinal and Aromatic Plants**, v.14, 318 p., 2005.

KONTOGIANNI, V.; TOMIC, G.; NIKOLIC, I.; NERANTZAKI, A. A.; SAYYAD, N.; STOSIC-GRUJICIC S.; STOJANOVIC, I.; GEROTHANASSIS I. P.; TZAKOS, A. G. Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity. **Food Chemistry**, v. 136, p. 120–129, 2013.

LADEIRAS, D.; MONTEIRO, C. M, PEREIRA, F.; REIS, C. P.; AFONSO, C. A. M.; RIJO, P. Reactivity of diterpenoid quinones: Royleanones. **Current pharmaceutical design**, v. 22, p. 1682-1714, 2016.

LAKANY, A. M.; ABDELKADER, M. S.; SABRI, N. N.; STERMITZ, F. R. Lanigerol: a new antimicrobial icetexane diterpene from *Salvia lanigera*. **Planta Medica**, v. 61, p. 559-560, 1995.

LAS HERAS, B., HORTELANO, S. Molecular basis of the anti-inflammatory effects of terpenoids. **Inflammation & Allergy – Drug Targets**, v, 8, p. 28-39, 2009.

LEE, Y. C.; KUNG, H. F.; WU, C. H.; HSU, H. M.; CHEN, H. C.; HUANG, T. C.; TSAI, Y. H. Determination of histamine in milkfish stick implicated in food-borne poisoning. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 24, p. 63-71, 2016.

LI, R.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K. Clerodane diterpenes: sources, structures, and biological activities. **Natural Products Reports**, v. 33, p. 1166–1226, 2016.

LI, M; ZHANG, J.; YE, Y.; FANG, J. Constituents of the roots of *Salvia prionitis*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n.1, p. 139-141, 2000.

- LIANG, J., ZHI, M.; MUNEKAZU, I.; TOSHIYUKI, T.; MIZUO, M. Two new antineoplastic diterpenes from *Taxus mairelli*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v, 35 (6), p. 2613-2614, 1987.
- LOBINA, C.; COLOMBO, G.; GESSA, G.; CARAI, M. A. M.; ALLEGRINI, P.; MORAZZONI, P.; RIVA, A. Anxiolytic effect of an extract of *Salvia miltiorrhiza* roots in rats. **Journal of the Chinese Medical Association**. (2017),<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.09.015>.
- MAFFEI, M.E. Sites of synthesis, biochemistry and functional role of plant volatiles. **South Africa Journal of Botany**, v.76, p. 612–631, 2010.
- MELO, G. A. N.; FONSECA, J. P.; FARINHA, T. O.; PINHO, R. J.; DAMIAO, M. J.; GRESPAN, R.; SILVA E. L.; AMADO, C. A. B.; NAKAMURA, R. Anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. **Journal of Medicinal Plants Research**, v, 6(35), p. 4934-4939, 2012.
- MERRITT, A. T.; LEY, S. V. Clerodane Diterpenoids. **Natural product reports**, p.244-287, 1992
- MIGUEL, M. G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. **Molecules**, v. 15, p. 9252-9287, 2010.
- MIRZAEI, H. H.; FIRUZI, O.; SCHNEIDER, B.; BALDWIN, I.; JASSBI, A. Cytotoxic diterpenoids from the roots of *Salvia lachnocalyx*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, n.27, p.475–479, 2017.
- MISRA, A.; SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, P.; SHUKLA, P. AGRAWAL, P. K.; RAWAT, A. K. S. Chemotaxonomic variation in forskolin content and its correlation with ecogeographical factors in natural habitat of *Coleus forskohlii* Briq. collected from Vidarbha (Maharashtra, India). **Industrial Crops and Products**, v. 84, p. 50-58, 2016.
- MITTAL, M.; SIDDIGUI, M. R.; TRAN, K.; REDDY, S. P.; MALIK, A. B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, p. 1126-1167, 2014.
- NAKATSU, T.; LUPO, A. T.; CHINN, J. W.; KANG, R. K. L. Biological activity of essential oils and their constituents. **Studies in. Natural Products Chemistry**, n.21, p.571–631, 2000.
- NOURSHARGH, S.; ALON, R. Leukocyte Migration into Inflamed Tissues. **Immunity**, v. 41, p. 694-707, 2014.
- OKAMURA, N.; FUJIMOTO, Y.; KUWABARA, S.; YAGI, A. High-performance liquid chromatographic determination of carnosic acid and carnosol in *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*. **Journal of Chromatography A**, n.679, p.381-386, 1994.
- O'LEARY, N.; MORONI, P. Las especies de *Salvia* (Lamiaceae) para Argetina. **Darwiniana, nueva serie**, v. 4, n.1, 2016.
- OMONIJO, F. A.; NI, L.; GONG, J.; WANG, Q.; LAHAYE, L.; YANG, C. Essential oils as alternatives to antibiotics in swine production. **Animal Nutrition** (2017) <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.09.001>
- ORHAN, I.E.; SENOL, F. S.; OZTURK, N.; AKAYDIN, G.; SENER, B. Profiling of in vitro neurobiological effects and phenolic acids of selected endemic *Salvia* species. **Food Chemistry**, n.132, p.1360–1367, 2012.
- ONGE, M. S.; DUMAS, A.; MICHAUD, A.; LAFLAMME, C.; DUSSAULT, A. A.; POULIOT, M. Impact of anti-Inflammatory agents on the gene expression profile of stimulated human neutrophils: Unraveling endogenous resolution pathways. **Endogenous Resolution Pathways**, v. 4, n. 3, e4902, 2009.

PAN, Z.; NING, D.; WU, X.; HUANG, S.; LI, D.; SHIHONG, L. New clerodane diterpenoids from the twigs and leaves of *Croton euryphyllus*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, p. 1329-1332, 2015.

PERCY, I. *Salvia uliginosa* bog sage. Disponível em: <<http://floreznursery.blogspot.com.br/2013/11/>>. Acesso: março, 2018.

PEREDA-MIRANDA, R.; HERNANDEZ, L.; LOPEZ, R. A novel antimicrobial abietane-type diterpene from *Salvia albocaerulea*. **Planta Medica**, v. 58, p. 223-224, 1992.

PEREZ, E. Fundamentos de Patologia. Saraiva, 1 edição, São Paulo, 2014.

PIERRE, E., et al. Anti-inflammatory action of ethanolic extract and clerodane diterpenes from *Casearia sylvestris*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, p. 495–501, 2017.

PINTO, P. S. Terpenoides em espécies do gênero *Salvia* (Lamiaceae). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. *Dissertação (Mestrado)*, 91f., Porto Alegre-RS, 2012.

POECKEL, D.; GREINER, C.; VERHOFF, M.; RAU, O.; TAUSCH, L.; HORNIG, C.; STEINHLBER, D.; SCHUBERT, M.; WERZ, O. Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. **Biochemical Pharmacology**, v. 76, p. 91-97, 2008.

POON, D. C. H.; HO, Y. S.; CHIU, K.; WONG, H. L.; CHANG, R. C. C. Sickness: From the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 57, p. 30–45, 2015.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, n.62, p.250–264, 2014.

RODRIGUEZ-HAHN, L.; ESQUIVEL, B.; SANCHEZ, C.; CARDENAS, J.; ESTEBANES, L.; SORIANO-GARCIA, M.; TOSCANO, R.; RAMAMOORTHY, T. P. New highly oxidized diterpene quinones from *Salvia fruticulosa* (Labiatae). **Tetrahedron Letters**, v. 27 (45), p. 5459-5462, 1986.

RODRIGUEZ-HAHN, L.; ESQUIVEL, B.; SANCHEZ, C.; CARDENAS, J.; ESTEBANES, L.; SORIANO-GARCIA, M.; TOSCANO, R.; RAMAMOORTHY, T. P. Abietane type diterpenoids from *Salvia fruticulosa*. A revision of the structure of fruticululin B. **Phytochemistry**, v. 28 (2), p. 567-570, 1989.

RUSSO, A. FORMISANO, C.; RIGANO, D.; VENERA, C.; APOSTOLIDES, A. N.; SENATORE, F. Comparative phytochemical profile and antiproliferative activity on human melanoma cells of essential oils of three Lebanese *Salvia* species. **Industrial Crops and Products**, v. 83, p. 492-499, 2016.

SANCHEZ, C.; CARDENAS, J.; RODRIGUEZ-HAHN, L.; RAMAMOORTHY, T. P. Abietane diterpenoids of *Salvia anastomosans*. **Phytochemistry**, v. 28 (6), p. 1681-1684, 1989.

SAYAH K.; MARMOUZI, I.; CHEMIAL, L.; ABBES, F. In vivo anti-inflammatory and analgesic activities of *Cistus salviifolius* (L.) and *Cistus monspeliensis* (L.) aqueous extracts. **South African Journal of Botany**, v. 113, p. 160-163, 2017.

SHAHEEN, N.; AZHAR, I.; AHMED, S.; HASAN, M. Analgesic, anti-inflammatory and antiemetic activities of *Cleome scaposa* DC. **Phytopharmacology**, v. 4 (1), p. 106–113, 2013.

SIMMONS, E. M., SARPONG, R. Structure, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the icetexane diterpenoids. **Natural Products Report**, v. 26, p. 1195–1217, 2009.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia – do produto natural ao medicamento**. Artmed: Porto Alegre, 2017.

SIMÓN-ARCEO, K.; TRUJANO, M.; COFFEEN, U.; MAS, R. F.; MERCADO, F.; ALMANZA, A.; CONTRERAS, B.; JAIMES, O.; PELLICER, F. Neuropathic and inflammatory antinociceptive effects and electrocortical changes produced by *Salvia divinorum* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 206, p.115–124, 2017.

STUMPF, E. R. T., BARBIERI, R. L., HEIDEN, G. **Cores e formas no bioma pampa – plantas ornamentais nativas**. Embrapa Clima Temperado, Pelotas, 2009.

SUYENAGA E. S.; DRESCH, R.; KONRATH, E.; HENRIQUES, A. T. Appraisal of the antichemotactic activity of flavonoids on polymorphonuclear neutrophils. **Planta Medica**, v, 77, p. 698-704, 2001.

TADA, M. et al. A quinone methide from *Salvia officinalis*. **Phytochemistry**, v. 45, p. 1475-1477, 1997.

TAIRA, Z., WATSON, W. H., DOMINGUEZ, X.A. Structure of icetexone, a diterpene quinone from *Salvia ballotaeflora*, **Journal of Chemical Society**, v. 2, p. 1728-1730, 1976.

TRAN, Q. T. N., WONG, F., CHAI, C. L. L. Labdane diterpenoids as potential anti-inflammatory. **Pharmacological research**, accepted manuscript, DOI <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.phrs.2017.07.019>.

TOKOROYAMA, T. Synthesis of Clerodane diterpenoids and related compounds - stereoselective construction of the decalin skeleton with multiple contiguous stereogenic centers. **Synthesis**, v. 5, 611–633., 2000.

TOPÇU, G.; TAN, N.; ULUBELEN, A. Terpenoids from *Salvia candidissima* subsp *Candidissima*. **Phytochemistry**. v. 45, p. 1221-1223, 1997.

TOPÇU, G. Bioactive triterpenoids from *Salvia* Species. **Journal of Natural Products**. v. 69, p. 482-487, 2006.

TURNER, B. L. Recension of the Mexican species of section *Uliginosae* of *Salvia* (Lamiaceae). **Phytologia**. v. 91, p. 440–465, 2009.

UCHIYAMA, N.; KABUTUTU, Z.; KUBATA, B. K.; KIUCHI, F.; ITO, M.; SHIMADA, J. N.; AOKI, T.; OHKUBO, K.; FUKUZUMI, S.; MARTIN, S.; HONDA, G.; URADE, Y. Antichagasic activity of komaroviquinone is due to generation of reactive oxygen species catalyzed by *Trypanosoma cruzi* old yellow enzyme. **Antimicrobial Agents**, v. 49 (12), p. 5123-5126, 2005.

ULUBELEN, A.; MISKI, M.; MABRY, T. J. A new diterpene acid from *Salvia tomentosa*. **Journal of Natural Products**, v.44, n.1, p. 119-124, 1981.

ULUBELEN, A.; TOPÇU, G.; TAN, N.; LIN, L.; CORDELL, G. A. Microstegiol, a rearranged diterpene from *Salvia microstegia*. **Phytochemistry**, v.31, p. 2419-2421, 1992.

ULUBELEN, A.; SONMEZ, U.; TOPÇU, G.; BOZOK, J. An abietane diterpene and two phenolics from *Salvia forskahlei*. **Phytochemistry**, v. 42, p. 145-147, 1996.

ULUBELEN, A.; TOPÇU, G.; JOHANSSON, C. B. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. **Journal of Natural Products**. v. 60, p. 1275-1280, 1997.

ULUBELEN, A.; OKSUZ, S.; TOPÇU, G.; GOREN, A. C.; VOELTER, W. Antibacterial diterpene from the roots of *Salvia blepharochlaena*. **Journal of Natural Products**. v. 64, n.4, p. 549-551, 2001.

WALEN, K.; FINKEL, R.; PAVANELLI, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6.ed, editora Artmed, São Paulo, 2016.

WANG, G.; LI, J.; LI, G.; XU, J.; WU, X.; YE, W.; LI, Y. Clerodane diterpenoids from *Croton crassifolius*. **Journal of Natural Products**, v. 75 (12), p. 2188-2192, 2012.

WANG, H.; YIH, K.; YANG, C.; HUANG, K. F. Anti-oxidant activity and major chemical component analyses of twenty-six commercially available essential oils. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, p.881-889, 2017.

WATSON, W. H.; TAIRA, R. Isolation and structure of two diterpene quinones from *Salvia ballotaeflora* Benth. (Labiatae). **Tetrahedron**, Issue: 29, p. 2501-2502, 1976.

WEDEPOHL, S.; BECEREN, B. F.; RIESE, S.; BUSCHER, K.; ENDERS, S.; BERNHARD, G.; KILIAN, K.; BLANCHARD, V.; DERNEDDE, J.; TAUBER, R. L-Selectin – A dynamic regulator of leukocyte migration. **European Journal of Cell Biology**, v. 91, p. 257– 264, 2012.

WERKER, E. Trichome diversity and development. In: Hallahan, D.L., Gray, J.C. (Eds.), **Advances in Botanical Research. Plant Trichomes**. Academic Press, NewYork London, p. 1– 35, 2000.

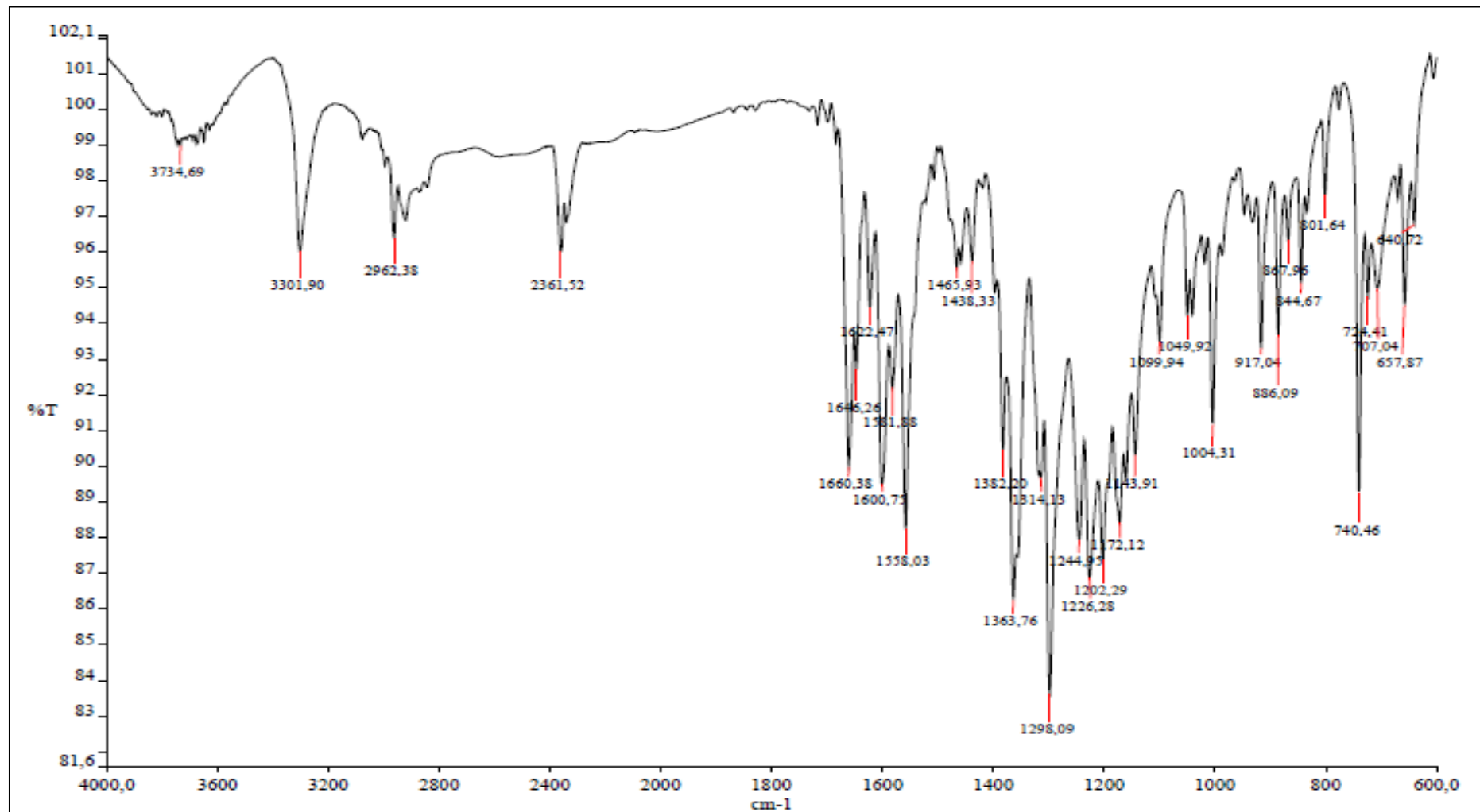
WESTER, P., CLABEN-BOCKHOFF, R. Floral diversity and pollen transfer mechanism in bird-pollinated *Salvia* species. **Annals of Botany**, v. 100, p. 401-421, 2007.

WU, Y. B.; NI, Z.; SHI, Q.; DONG, M.; KIYOTA, H.; GU, Y.; CONG, B. Constituents from *Salvia* and their biological activities. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 5967-6026, 2012.

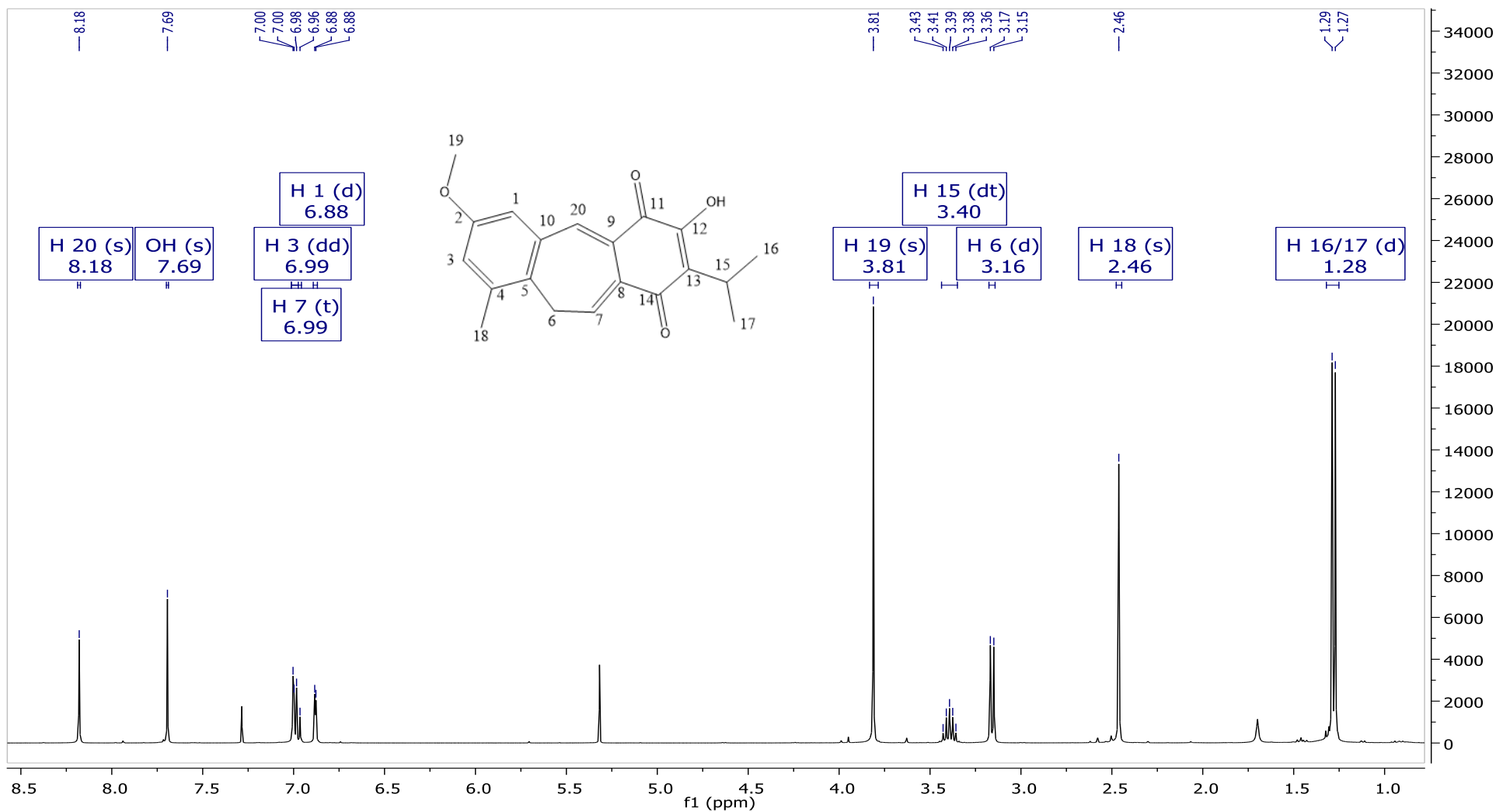
XU, H.; LIU, L.; FAN, X.; ZHANG, G.; LI, Y.; JIANG, B. Identification of a diverse synthetic abietane diterpenoid library for anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.27, n.3, p. 505-510, 2016.

YATAGAY, M., TAKAHASHI, T. New diterpenes from *Chamaecyparis pisifera*. **Phytochemistry**, v. 19, p. 1149-1151, 1980.

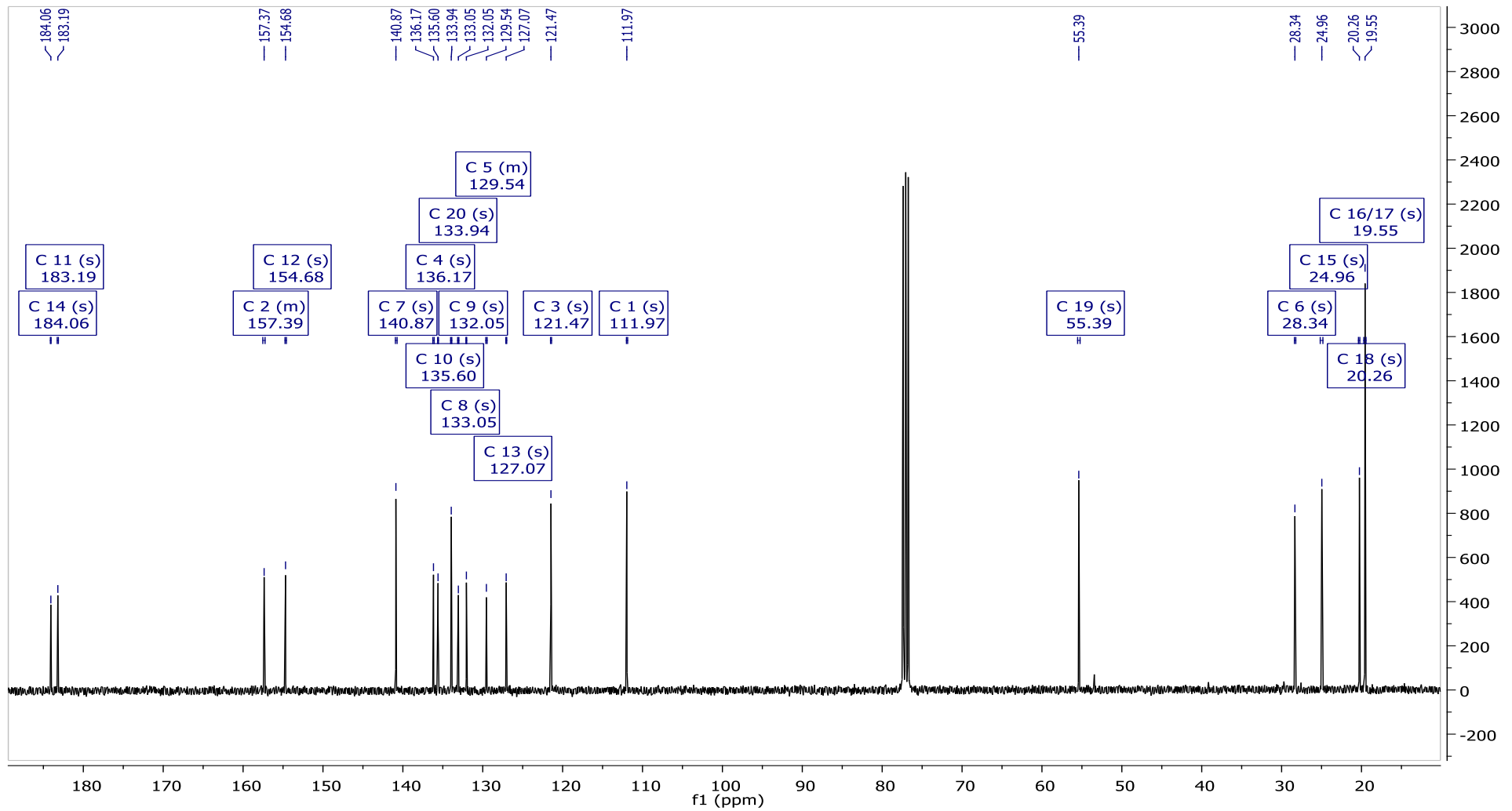
Espectro de infravermelho da fruticulina A (3)



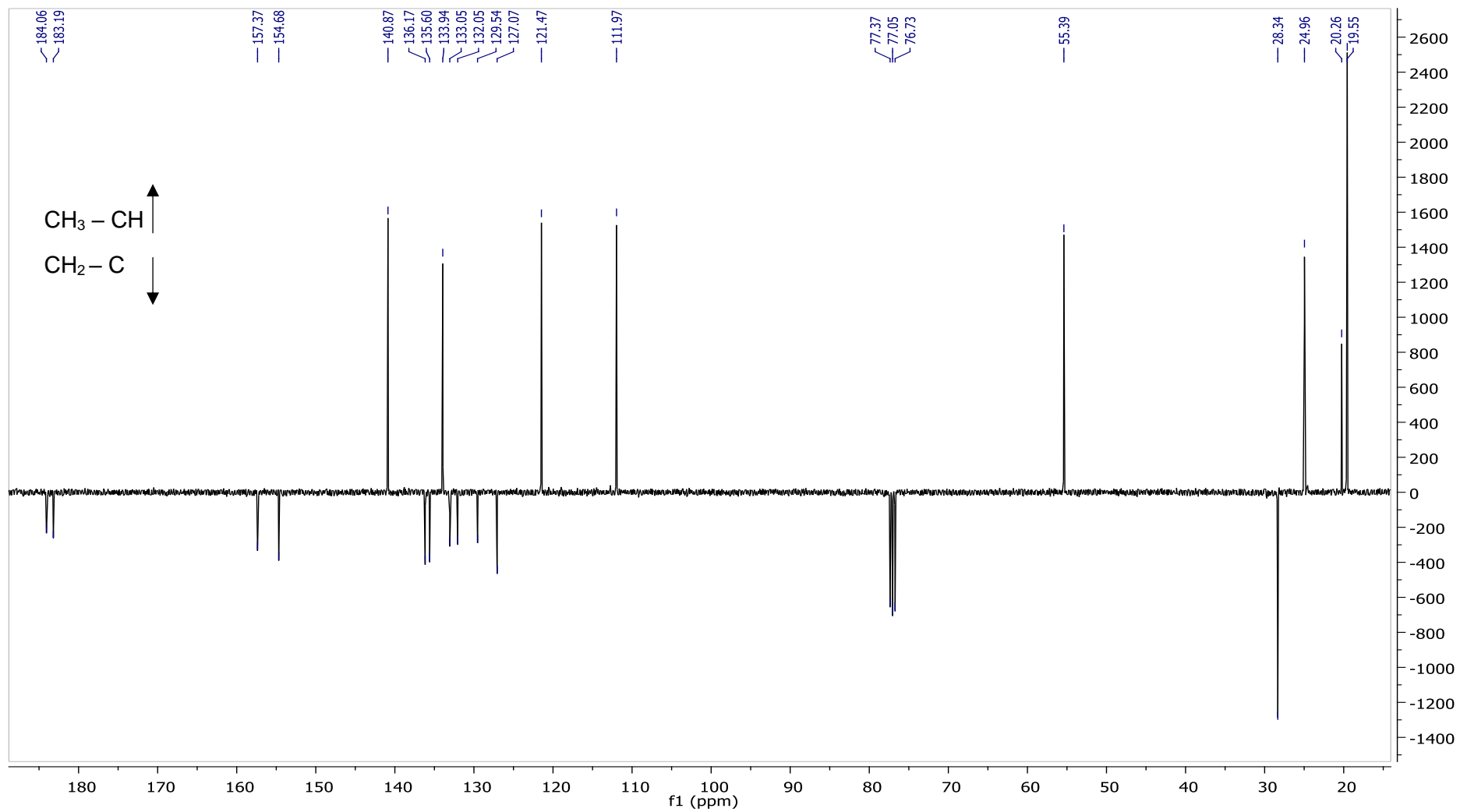
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) da fruticulina A (3)



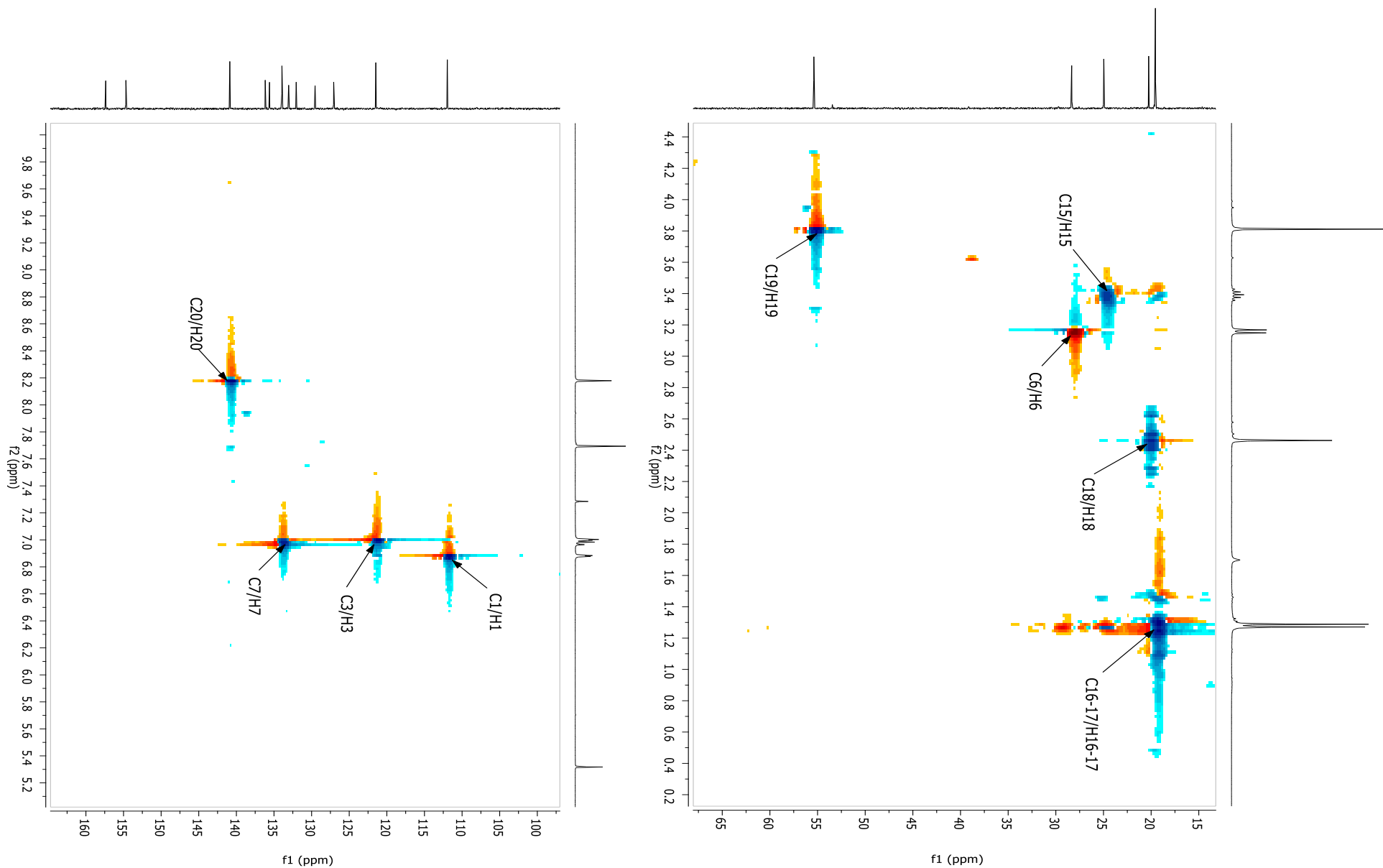
Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) da fruticulina A (3)



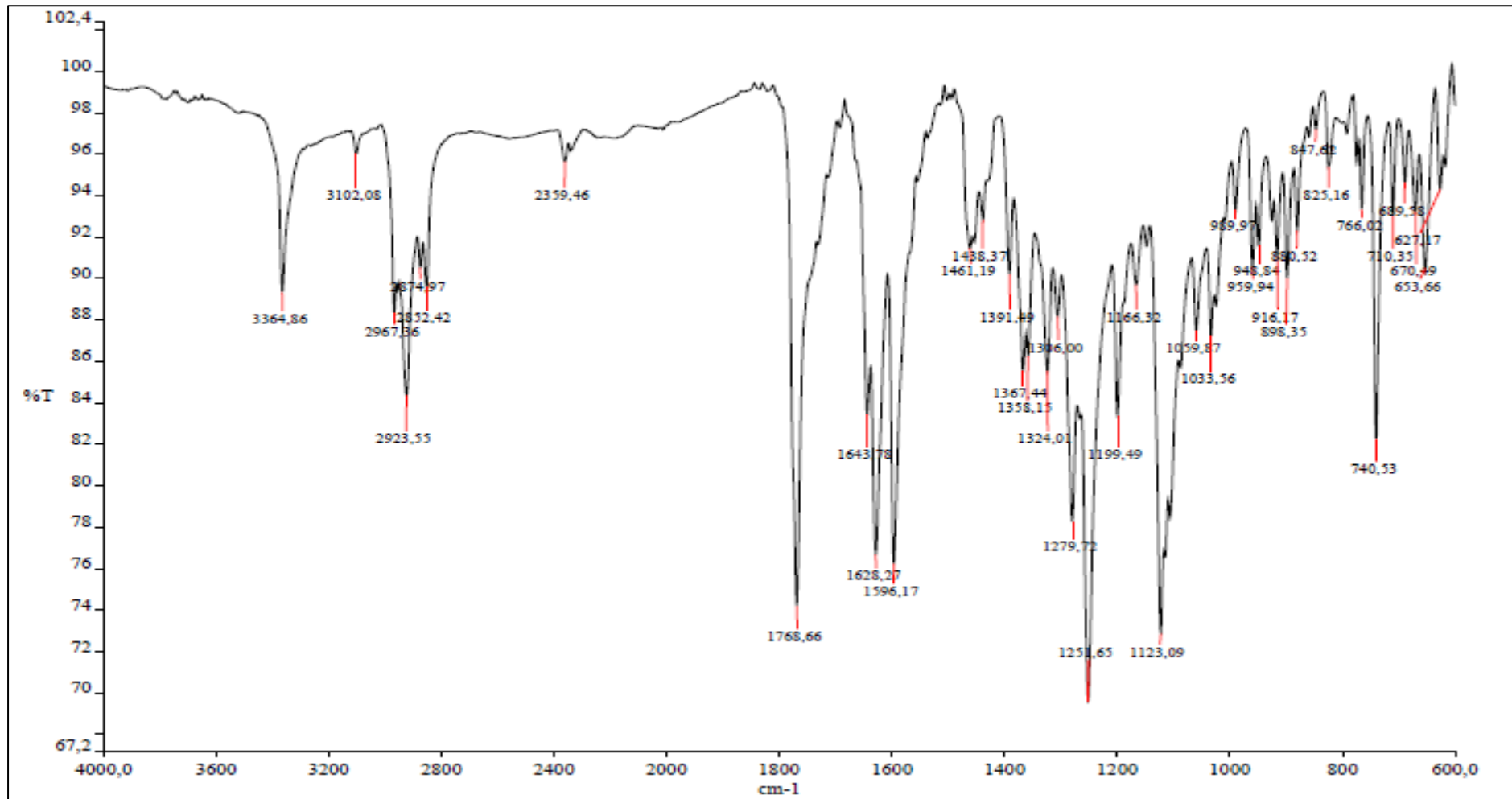
Espectro de APT-RMN (100 MHz, CDCl_3) da fruticulina A (3)



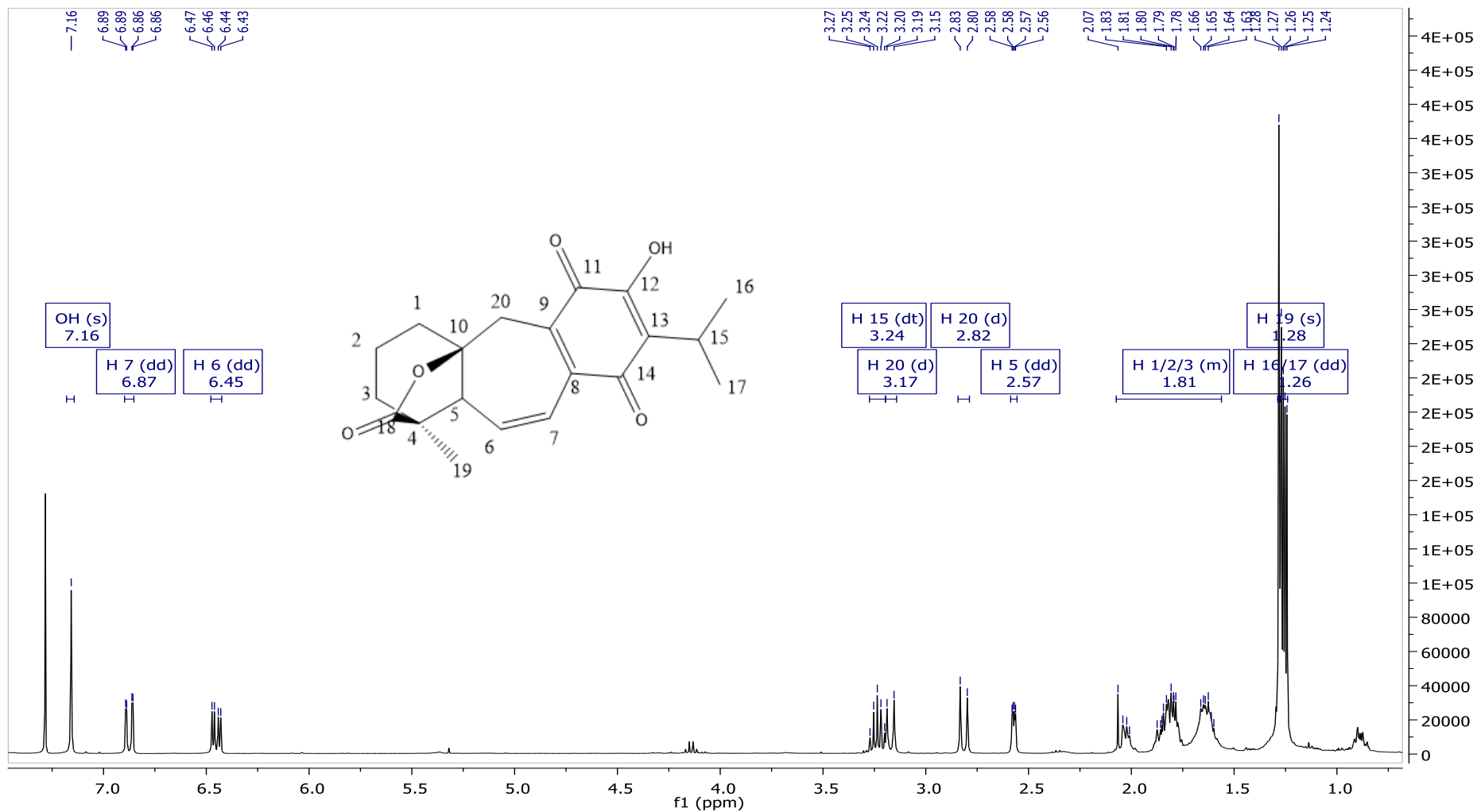
Espectro de HSQC-RMN (400 MHz, CDCl₃) da fruticulina A (3)



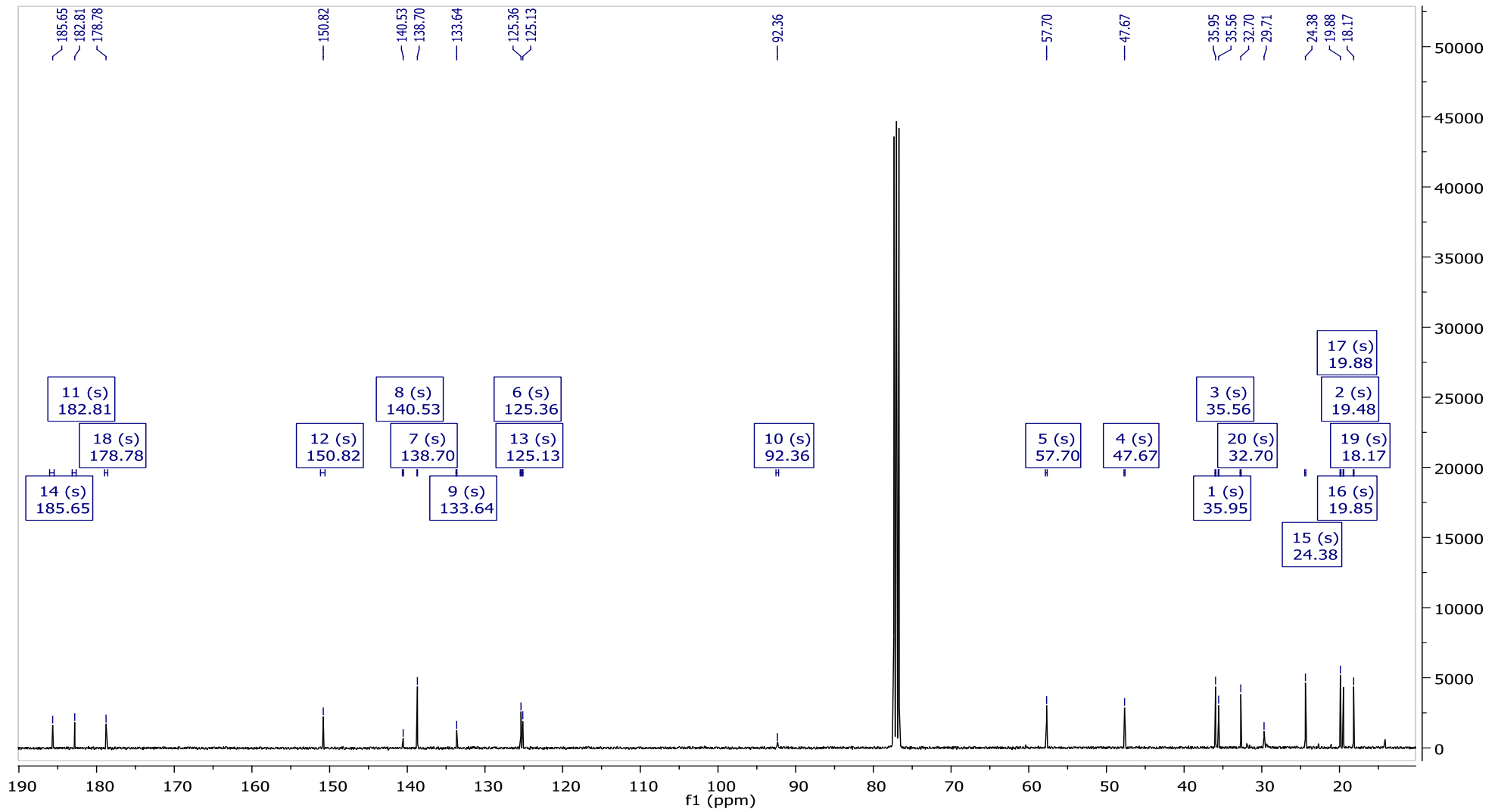
Espectro de infravermelho da icetexona (2)



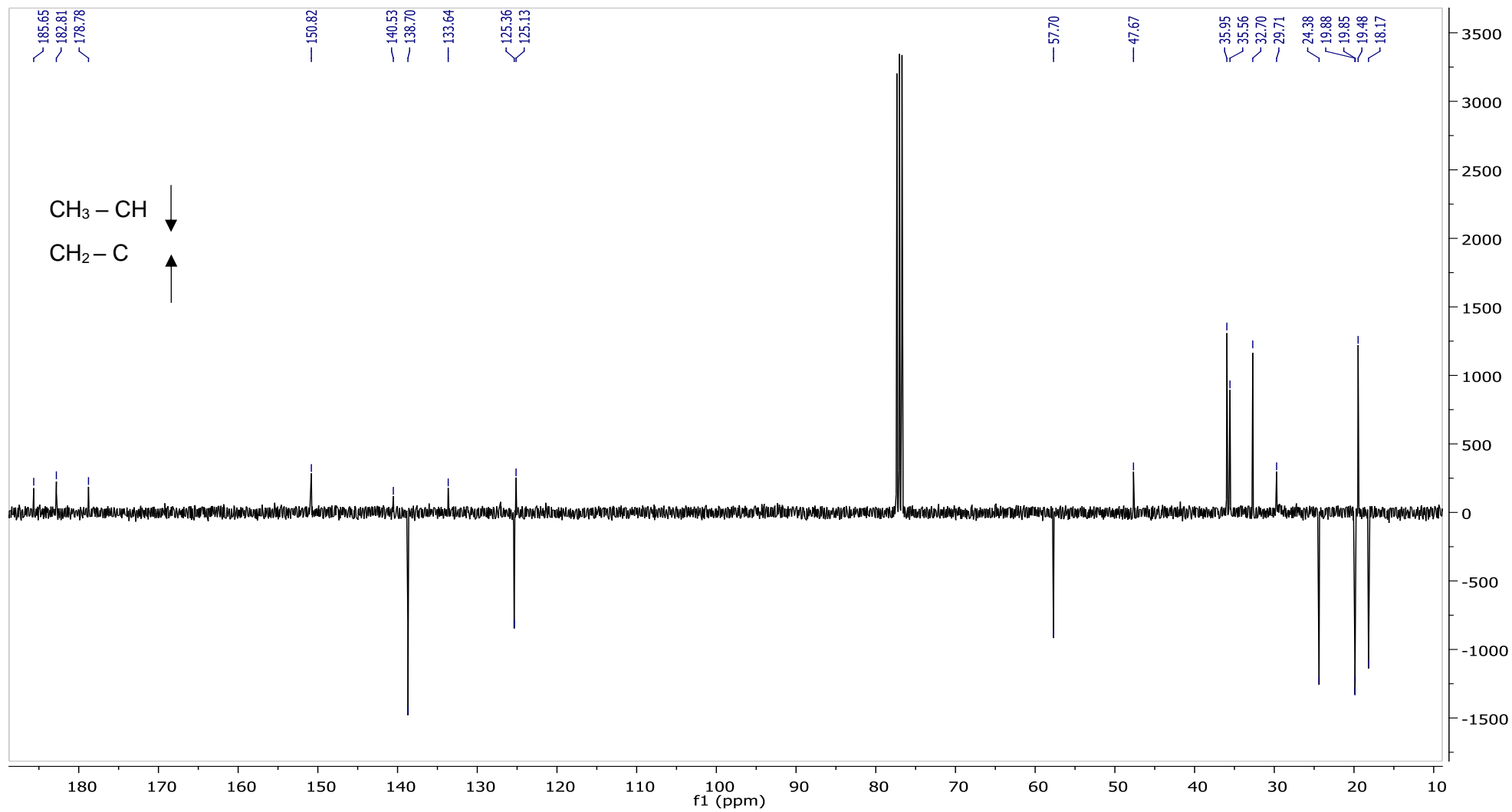
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) da icetexona (2)



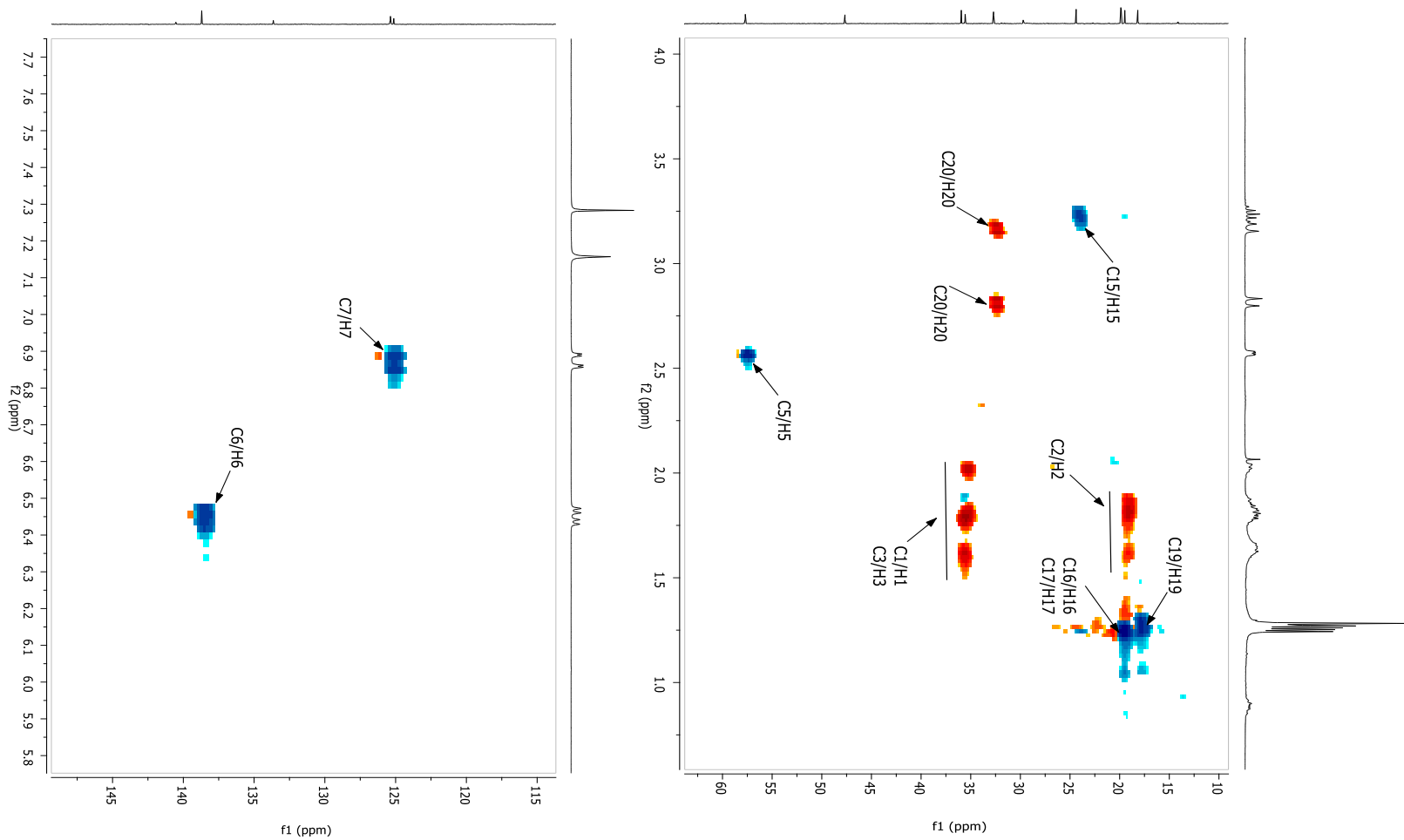
Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) da icetexona (2)



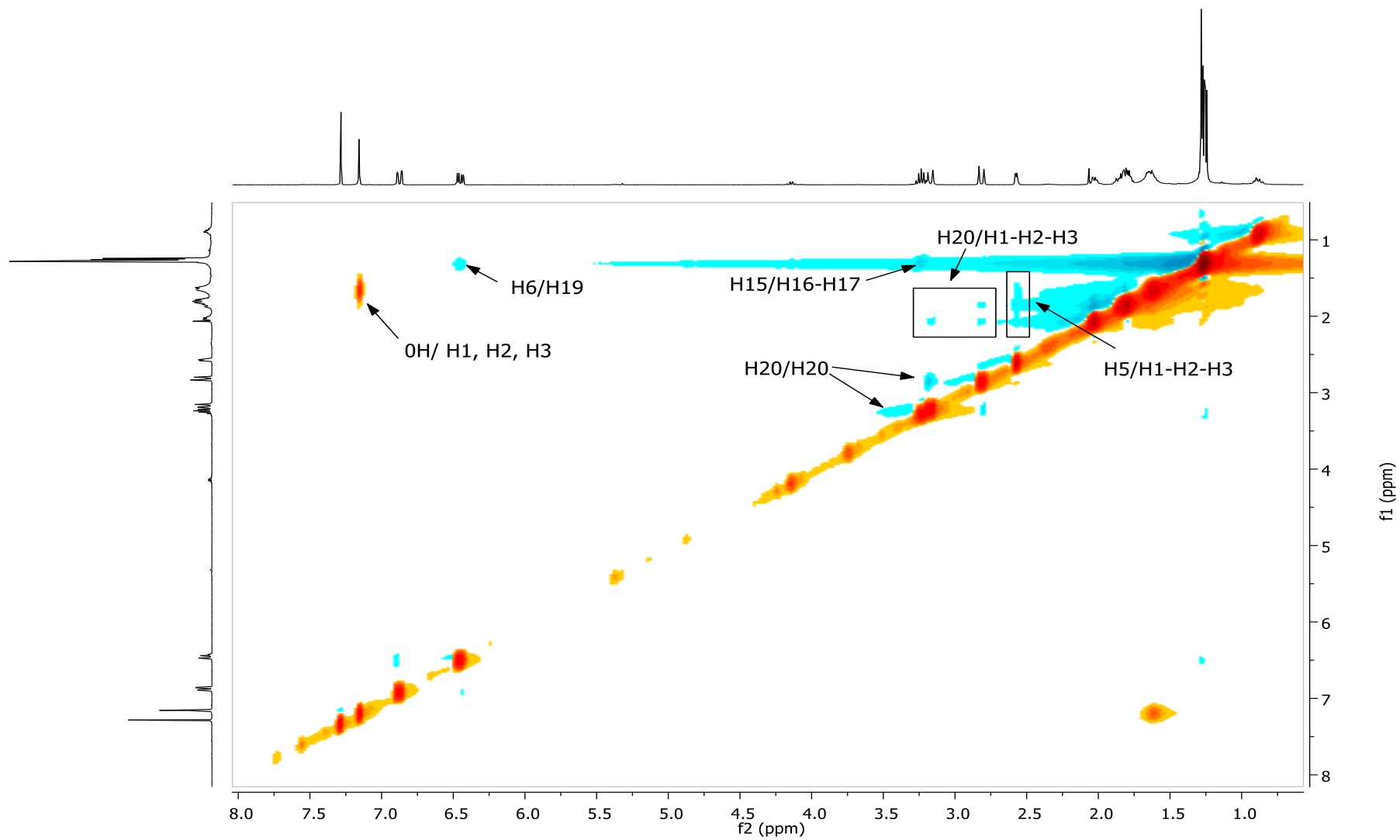
Espectro de APT-RMN (100 MHz, CDCl₃) da icetexona (2)



Espectro de HSQC-RMN (400 MHz, CDCl₃) da icetexona (2)



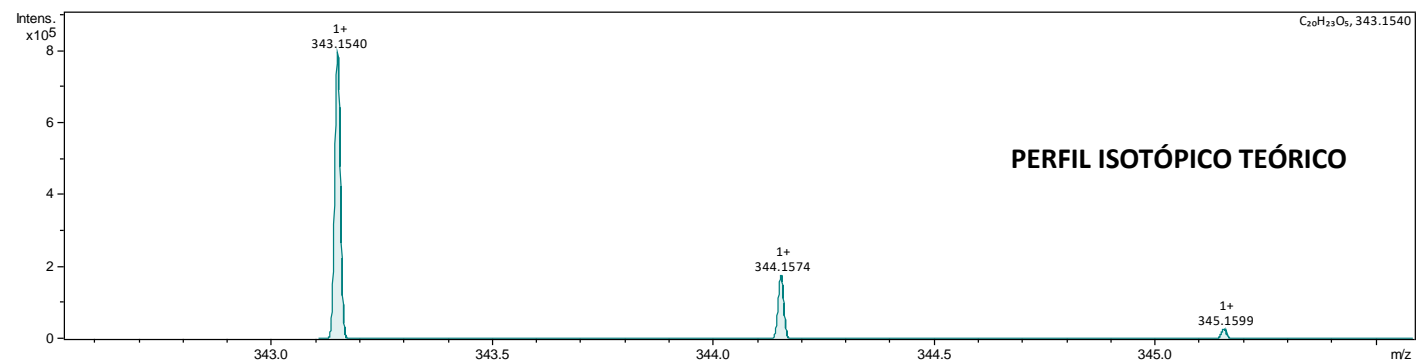
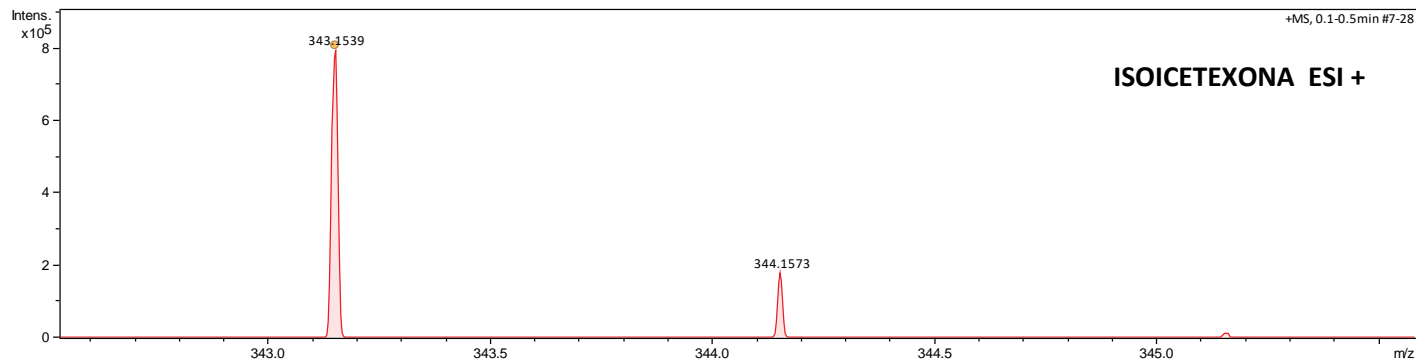
Espectro de NOESY-RMN (400 MHz, CDCl_3) da icetexona (2)



UHPLC-QTOF-MS da isoicetexona (1)

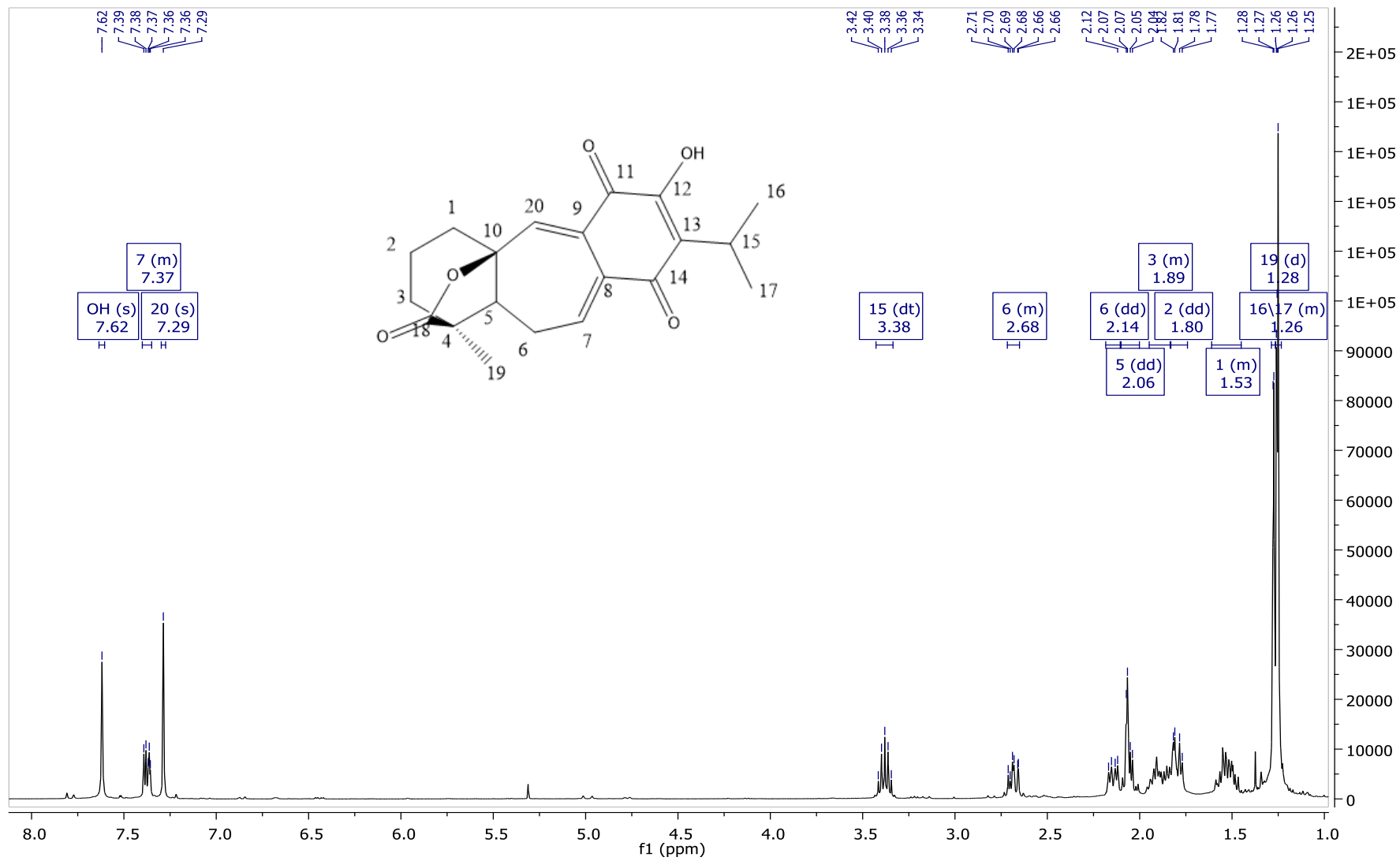
Condições da análise

	Marca	Modelo
QTOF	Bruker	Impact II
Condições do QTOF na infusão direta		
Source/Ion Polarity	ESI/+	
End Plate Offset Voltage	500 V	
Capillary Voltage	4500 V	
Nebulizer Pressure	0.3 Bar	
Dry Gas	4 L min ⁻¹	
Dry Gas temperature	200 °C	
Mass Range (m/z)	50-1000	
Calibration	Sodium formate	

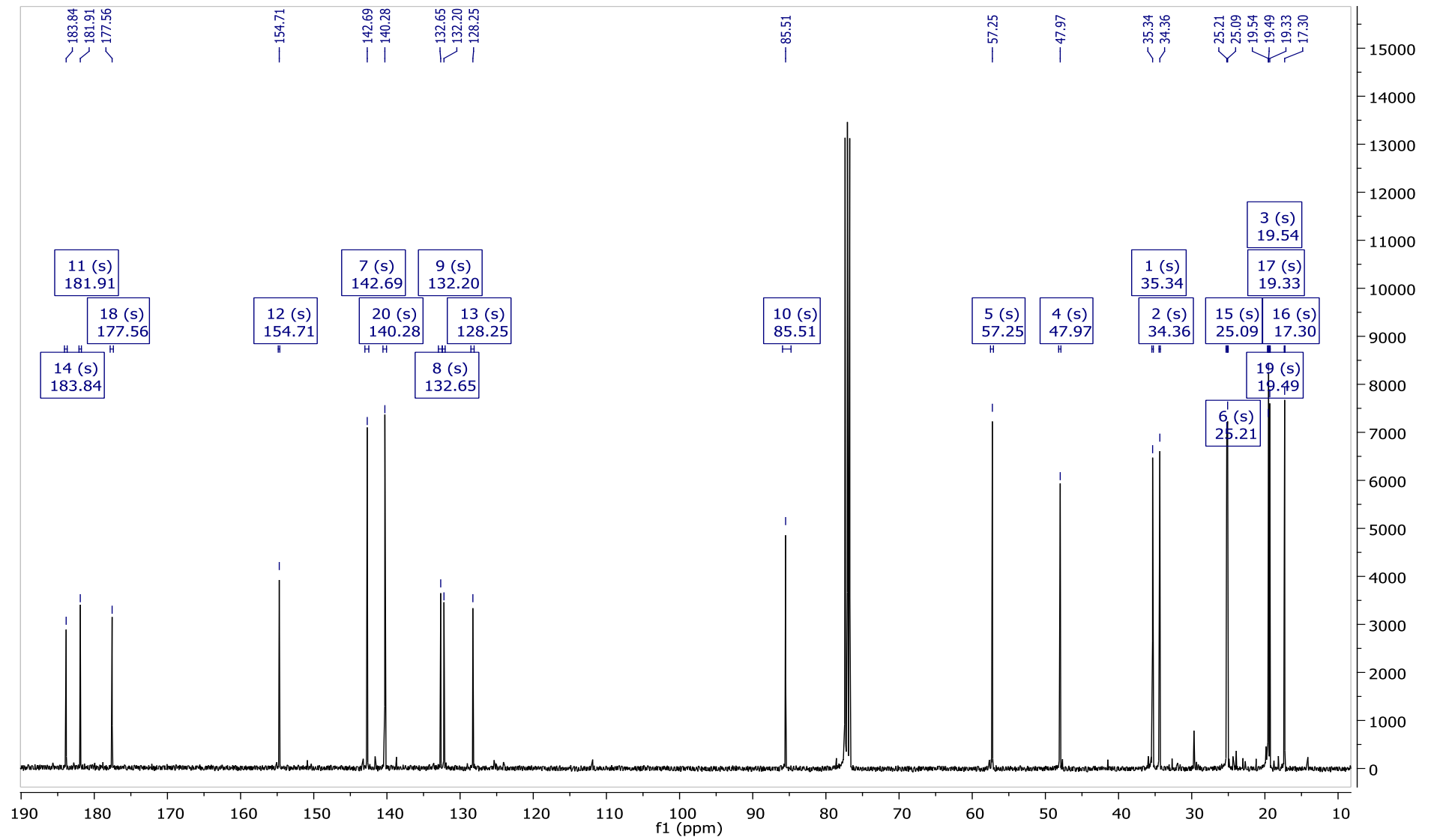


Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
343,1539	C20H23O5	343,1540	0.4	10.7	9.5	even	Ok

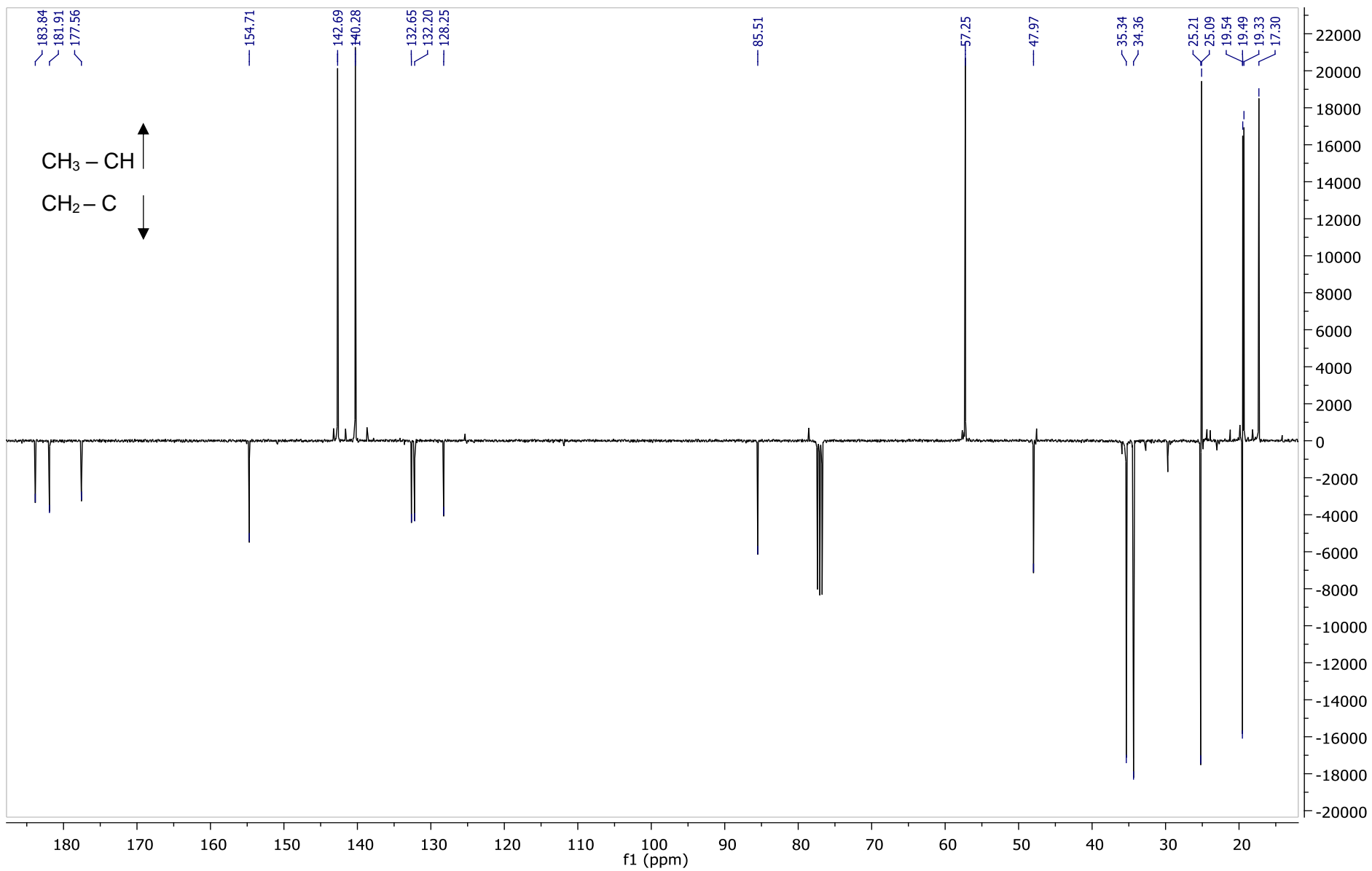
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) da isoicetexona (1)



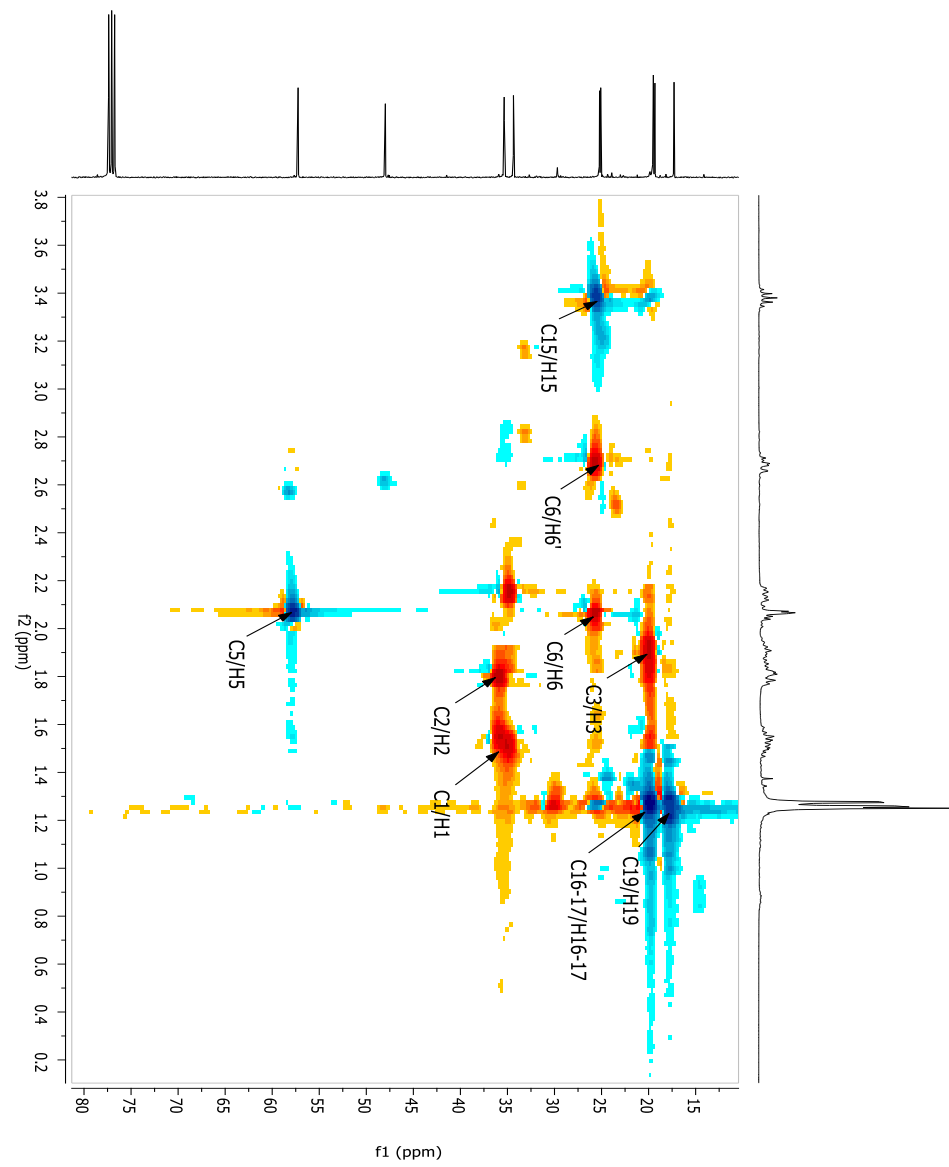
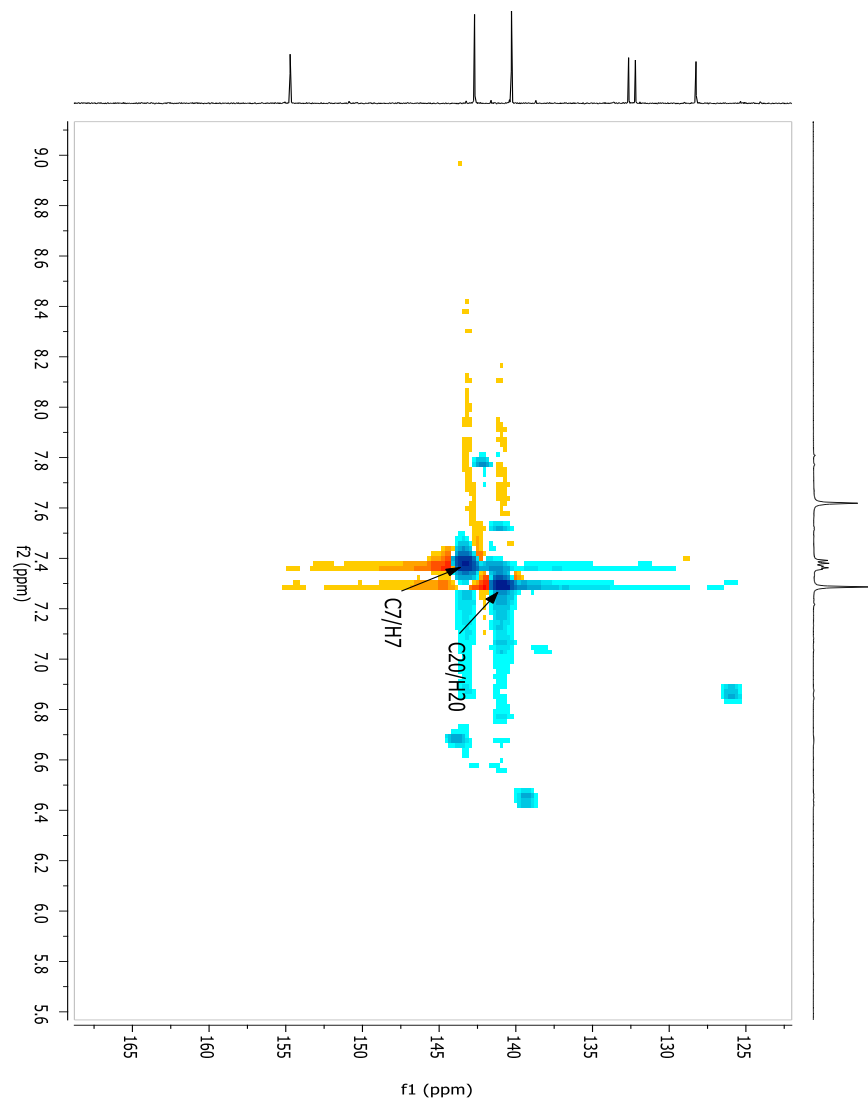
Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) da isoicetexona (1)



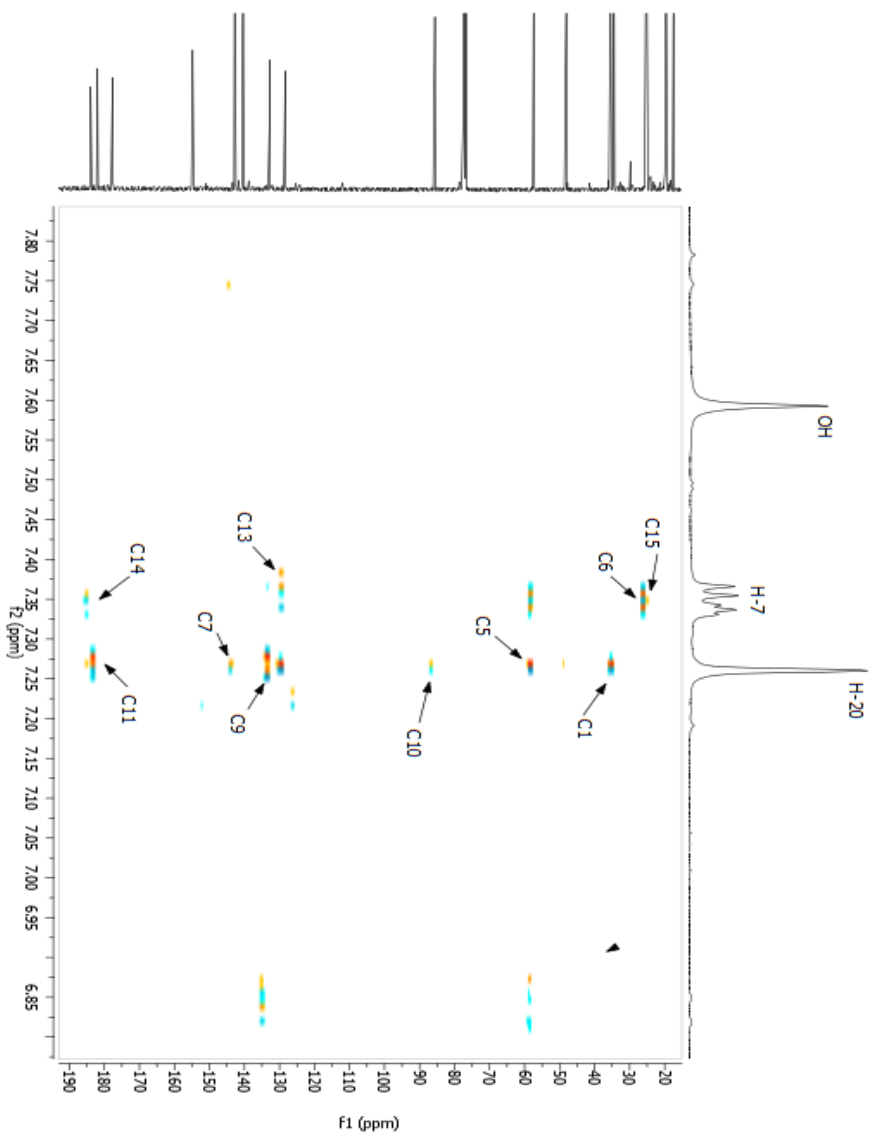
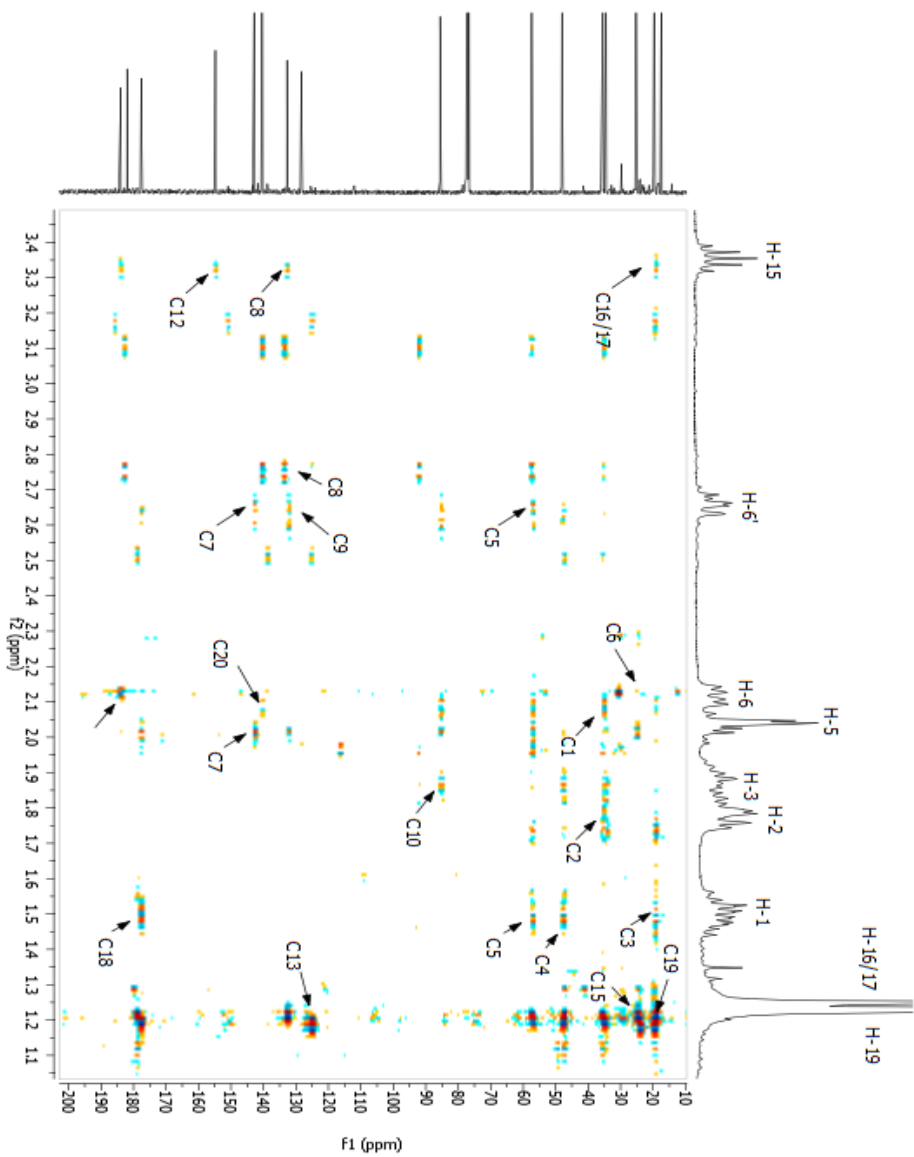
Espectro de APT-RMN (100 MHz, CDCl_3) da isoicetexona (1)



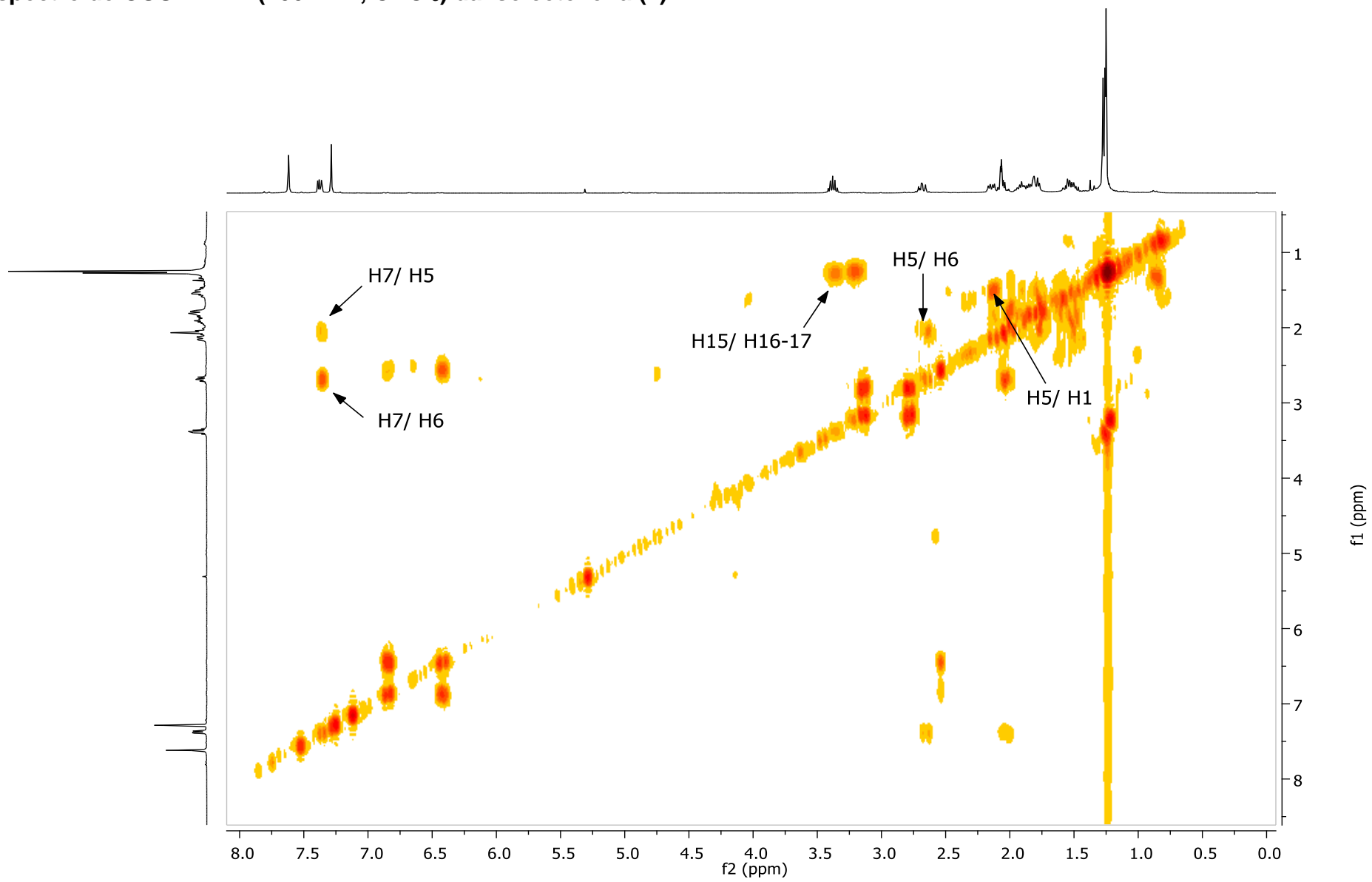
Espectro de HSQC-RMN (400 MHz, CDCl₃) da isoicetexona (1)



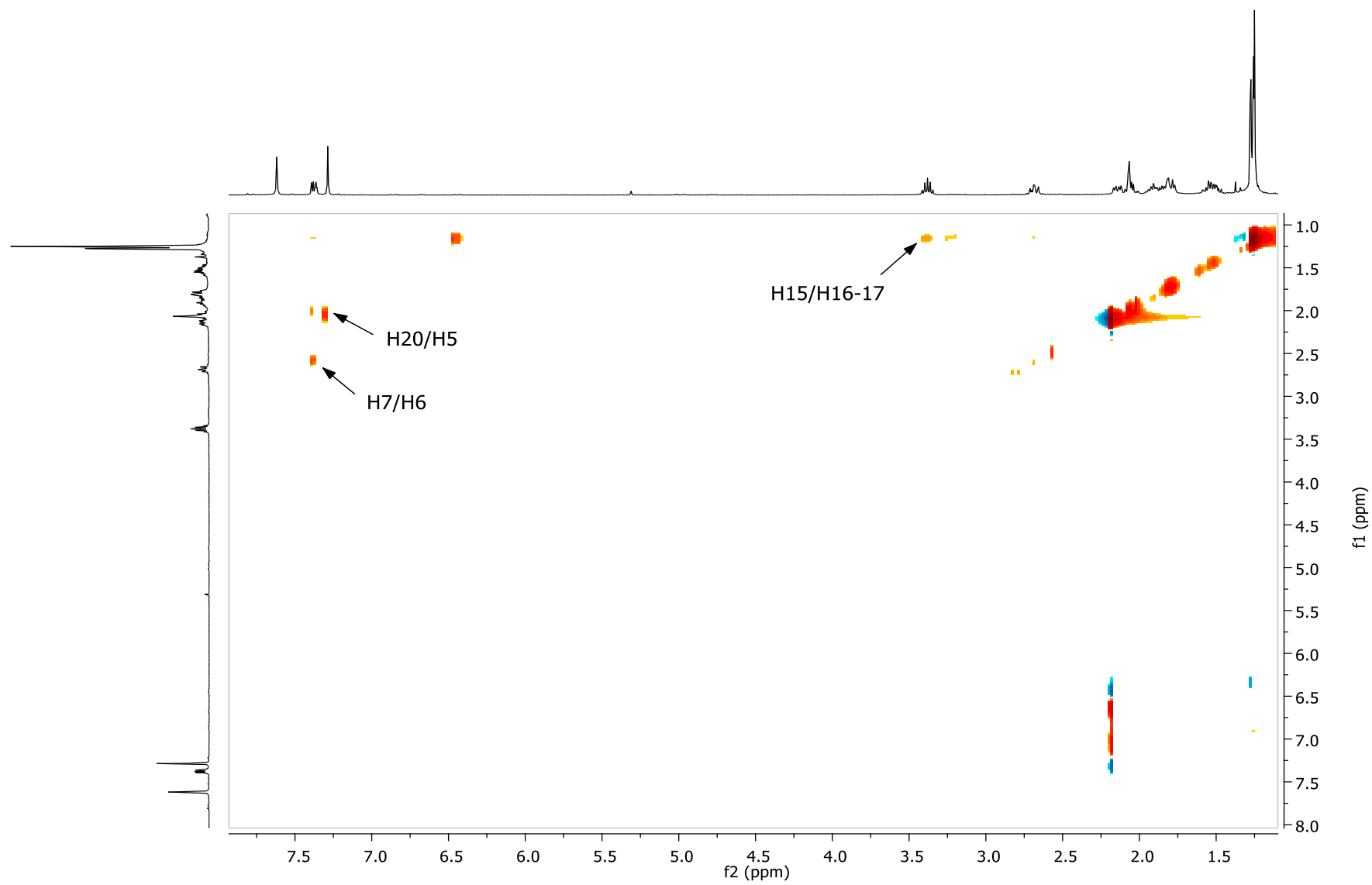
Espectro de HMBC-RMN (400 MHz, CDCl₃) da isoicetexona (1)



Espectro de COSY-RMN (400 MHz, CDCl₃) da isoicetexona (1)



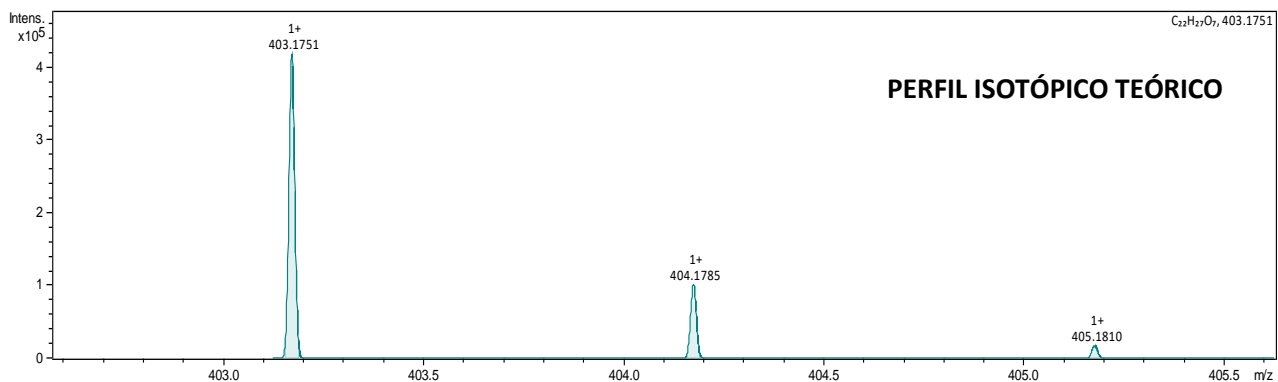
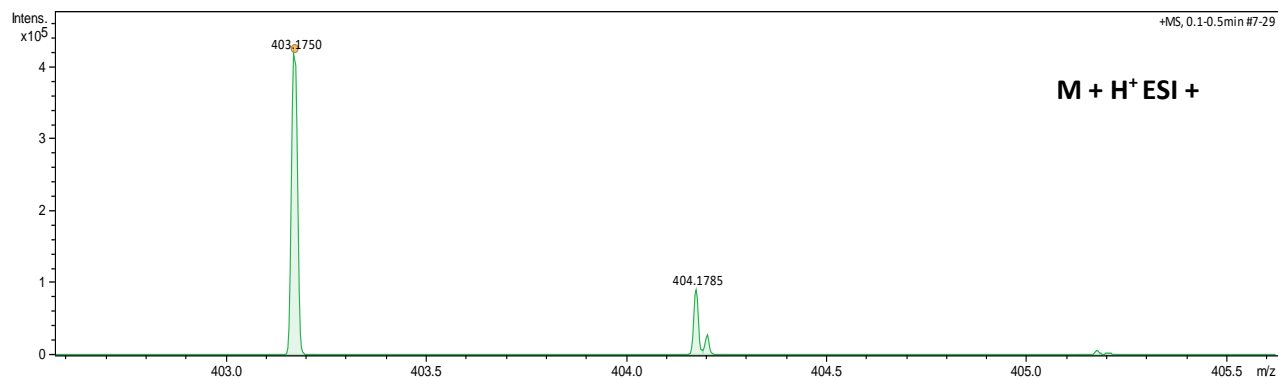
Espectro de NOESY-RMN (400 MHz, CDCl_3) da isoicetexona (1)



UHPLC-QTOF-MS de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)

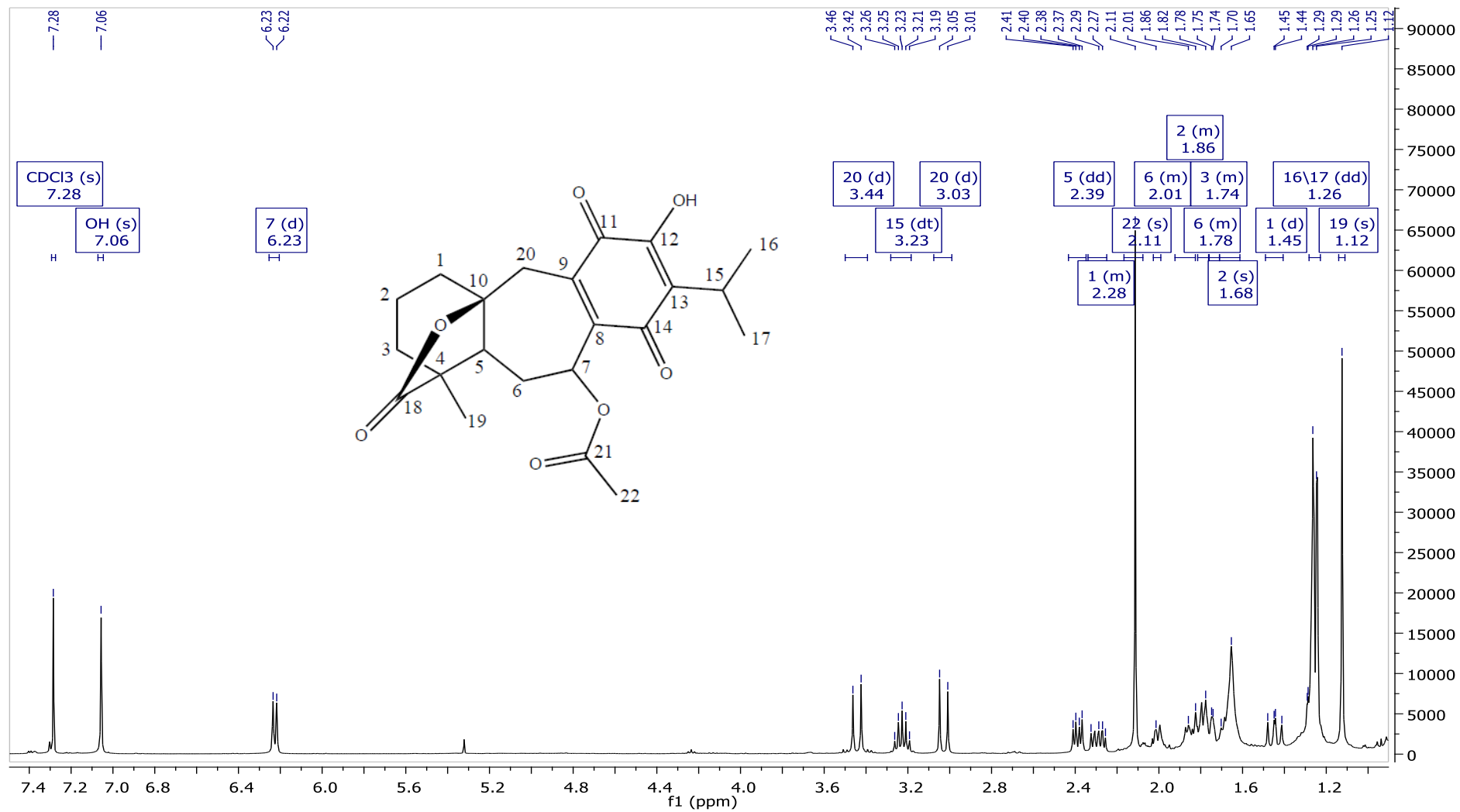
Condições da análise

	Marca	Modelo
QTOF	Bruker	Impact II
Condições do QTOF na infusão direta		
Source/Ion Polarity	ESI/+	
End Plate Offset Voltage	500 V	
Capillary Voltage	4500 V	
Nebulizer Pressure	0.3 Bar	
Dry Gas	4 L min ⁻¹	
Dry Gas temperature	200 °C	
Mass Range (m/z)	50-1000	
Calibration	Sodium formate	

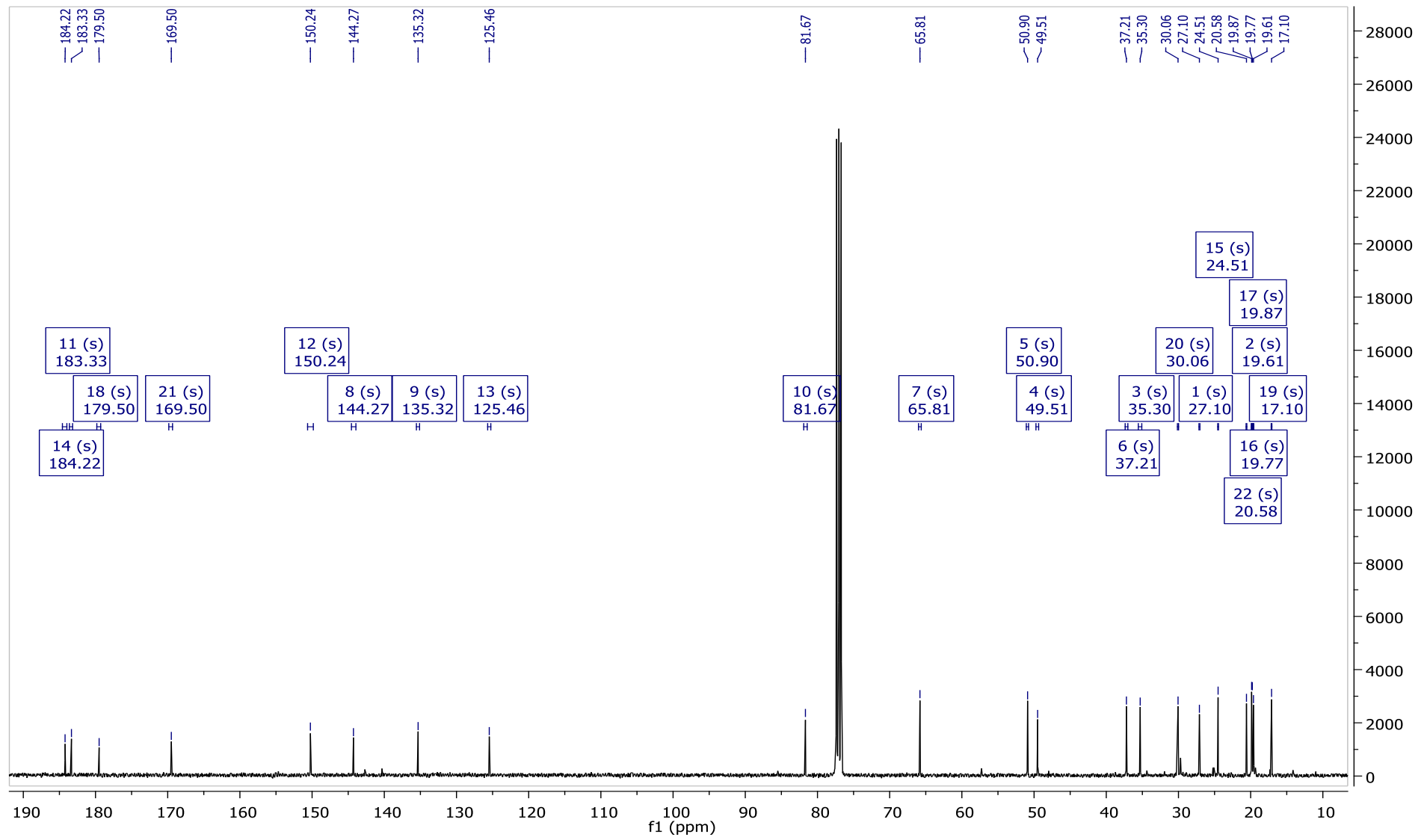


Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	Rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
403,1750	C ₂₂ H ₂₇ O ₇	403,1751	0.4	21.3	9.5	even	Ok

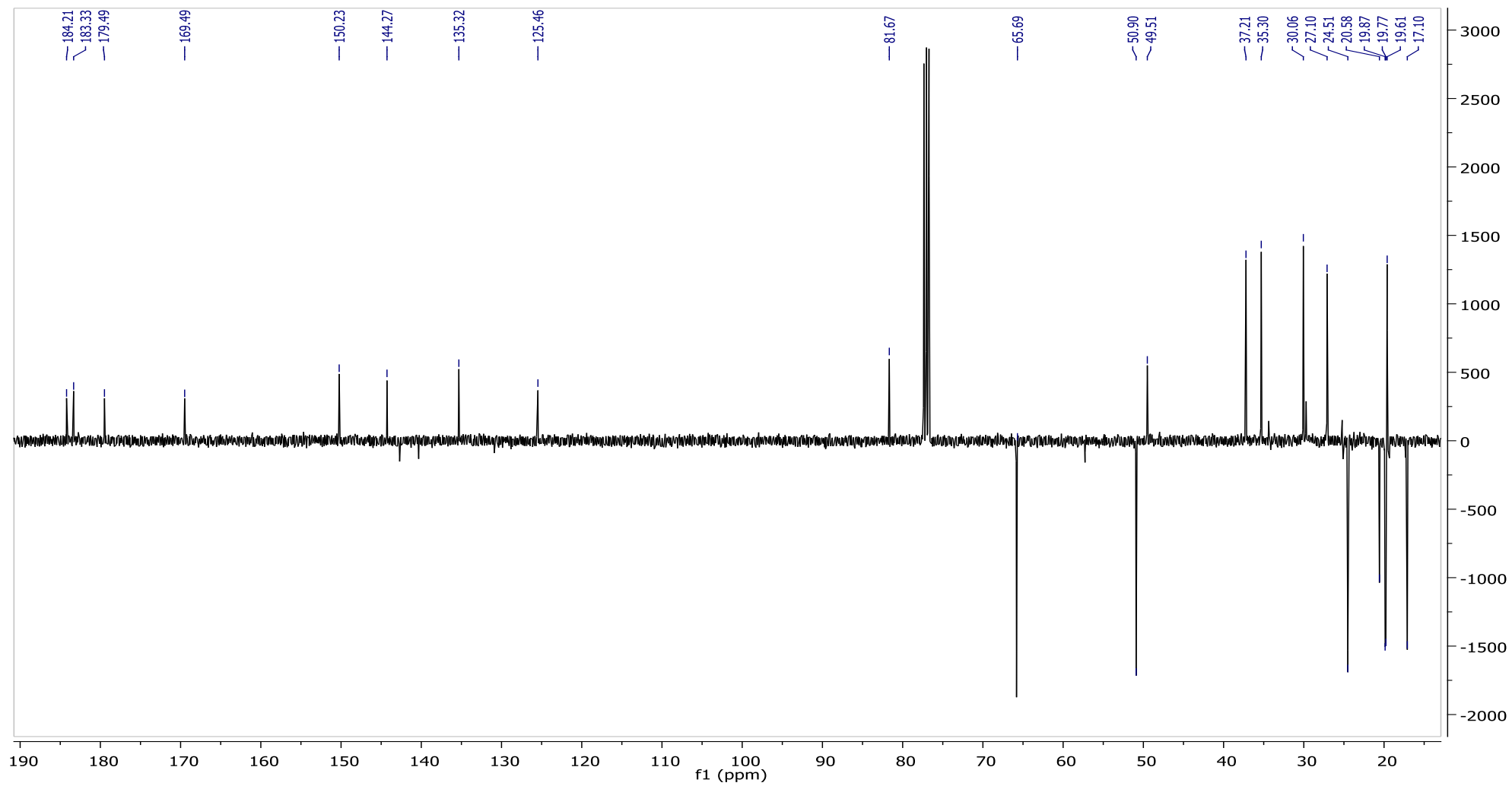
Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)



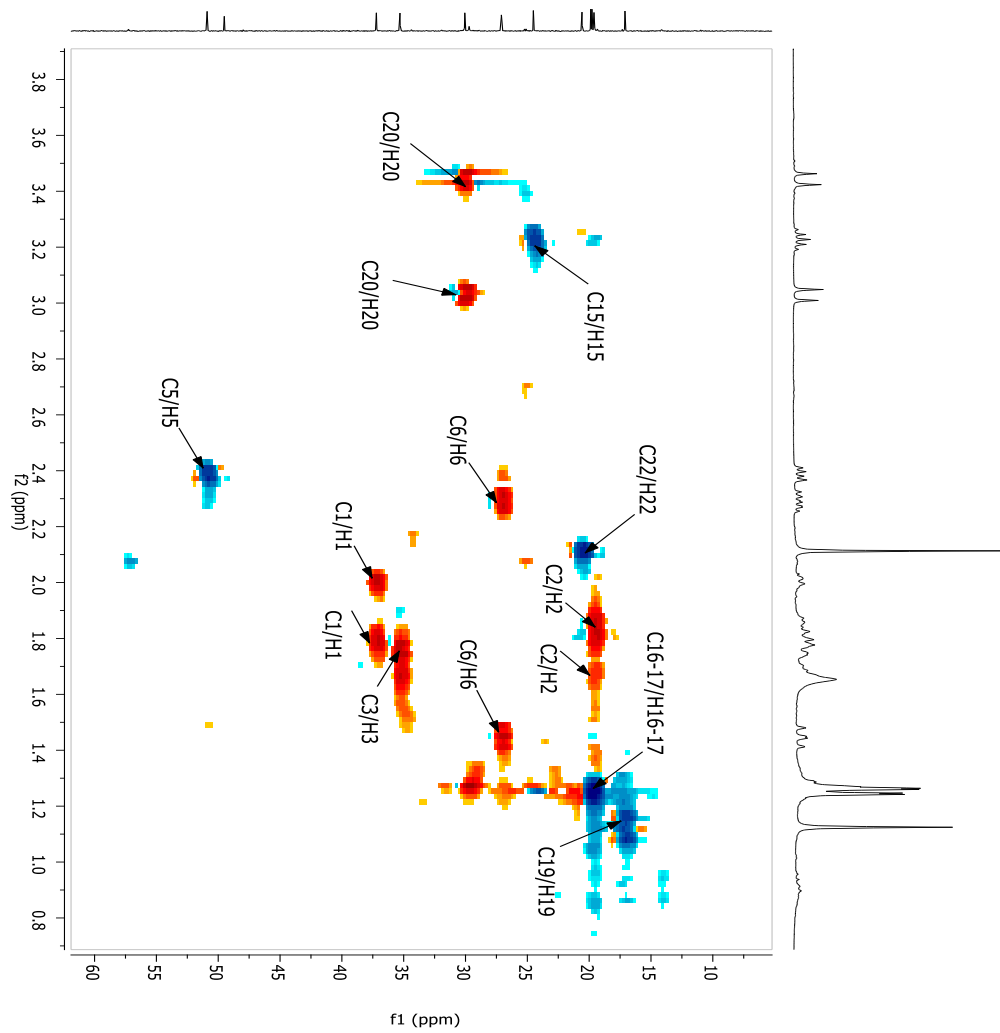
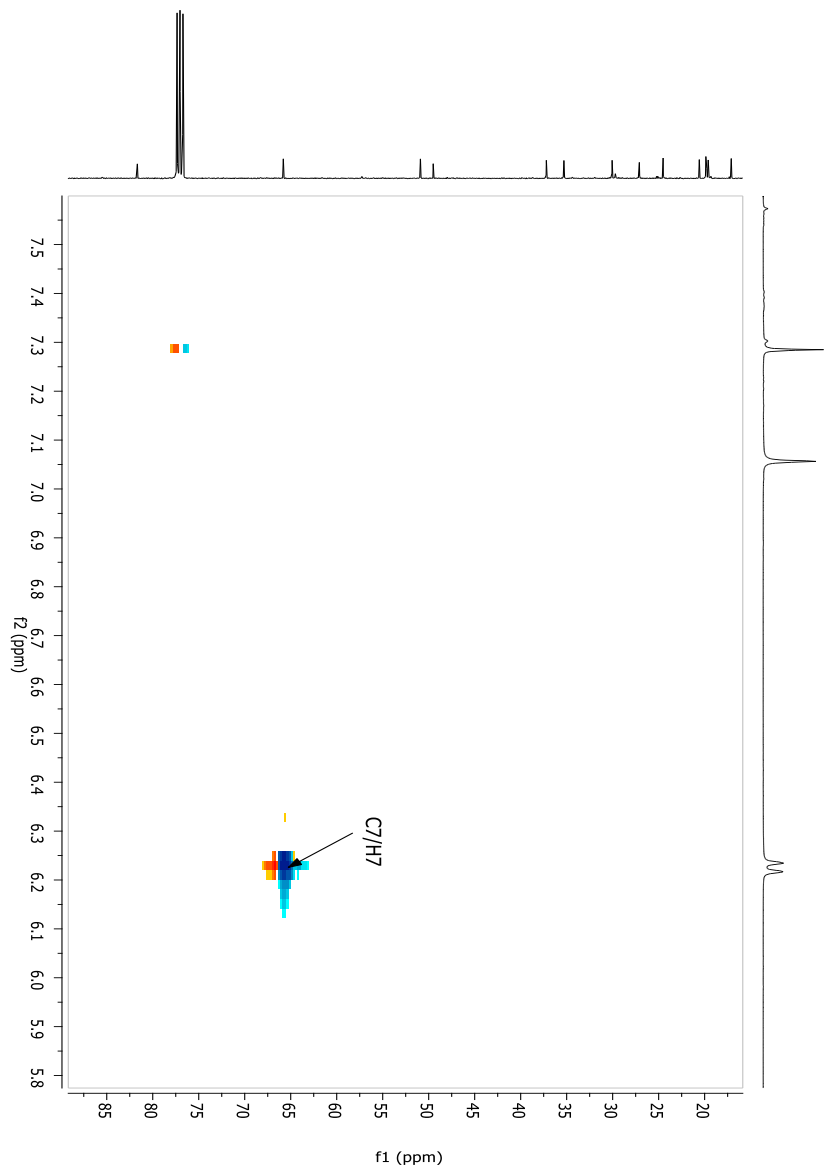
Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)



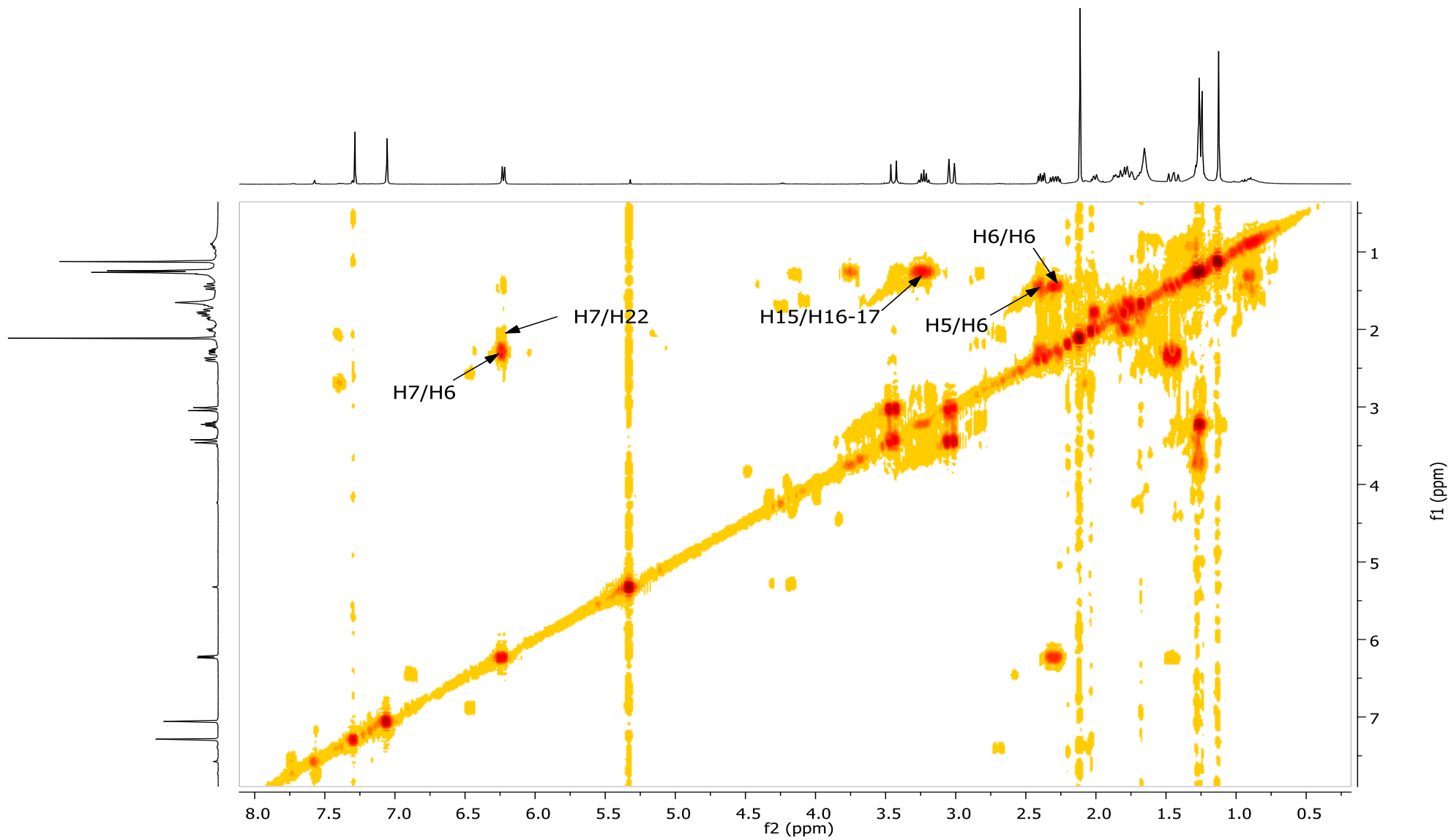
Espectro de APT-RMN (100 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-dihidroicetexona (4)



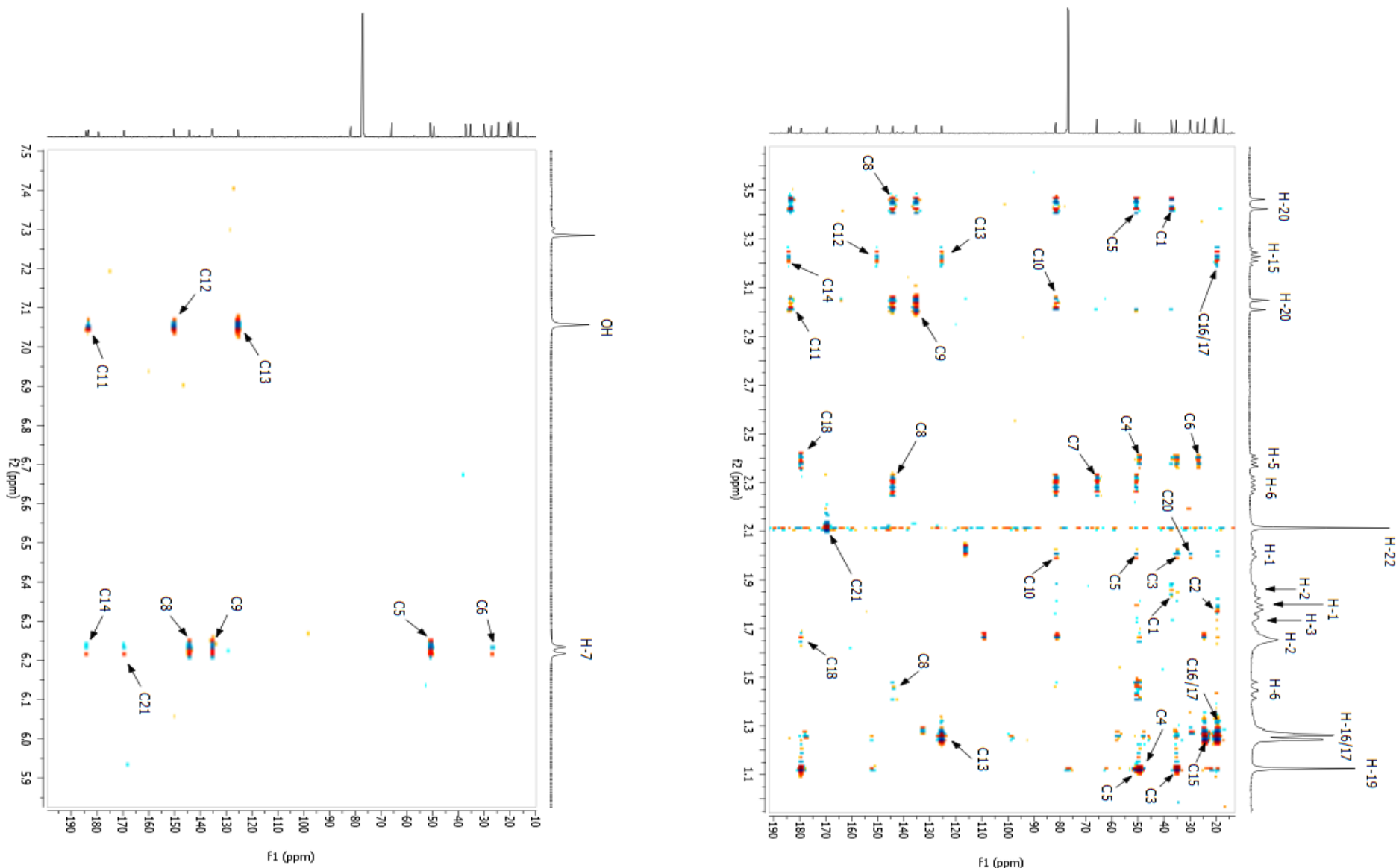
Espectro de HSQC-RMN (400 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)



Espectro de COSY-RMN (400 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)



Espectro de HMBC-RMN (400 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)



Espectro de NOESY-RMN (400 MHz, CDCl₃) de 7-acetoxi-6,7-diidroicetexona (4)

