

Revisión

Actividad inmunomoduladora de especies del género *Baccharis*

Christa Burgos¹, Laura Alfonso¹, Esteban Ferro², Patricia Langjahr^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Dirección de Investigaciones, departamento de Biotecnología, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Bioquímica, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

09/03/22

Fecha de aprobación

10/05/22

Palabras claves

Baccharis, inmunidad, inflamación.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
plangjahr@gmail.com
(P. Langjahr)

Las plantas del género *Baccharis* son empleadas en la medicina popular de Sudamérica para el alivio y tratamiento de diversas dolencias, entre ellas aquellas que cursan con procesos inflamatorios, por lo que constituyen una fuente potencial de compuestos con actividad sobre el sistema inmune. La creciente necesidad de nuevos fármacos con actividad inmunomoduladora ha redirigido la atención a las plantas de uso medicinal tradicional. Diversos estudios revelan la actividad inmunomoduladora de especies que forman parte de este género, destacándose la actividad anti-inflamatoria. Entre las especies más estudiadas se encuentran *Baccharis trimera* y *B. dracunculifolia*. El objetivo de este artículo de revisión es proveer una visión general y actualizada de la información disponible de la actividad de extractos y compuestos de vegetales del género *Baccharis* sobre la modulación de las respuestas del sistema inmune.

Immunomodulatory activity of species of the genus *Baccharis*

ABSTRACT

Keywords

Baccharis, immunity, inflammation.

Plants of the *Baccharis* genus are used in folk medicine from South-America for the relief and treatment of various diseases, including those involving inflammatory processes, and are therefore a potential source of compounds with activity on the immune system. The growing need for new drugs with immunomodulatory activity has redirected attention to plants of traditional medicinal use. Several studies reveal the immunomodulatory activity of different species that are part of this genus, highlighting the anti-inflammatory activity. Among the most studied species are *Baccharis trimera* and *B. dracunculifolia*. The aim of this review article is to provide a complete and updated overview of the available information on the activity of plant extracts and compounds from the *Baccharis* genus on the modulation of immune system responses.

Corresponding author

Email:
plangjahr@gmail.com
(P. Langjahr)

INTRODUCCIÓN

Productos de origen natural como aquellos derivados de plantas y microorganismos están reemergiendo como una rica fuente de nuevos compuestos activos para el desarrollo de nuevas drogas terapéuticas¹. Las plantas medicinales son todas aquellas utilizadas como parte de las tradiciones y costumbres de una

comunidad y capaces de aliviar enfermedades, por lo mismo, las mismas desempeñan un rol importante en el ámbito de la salud humana².

Diversas enfermedades involucran procesos inflamatorios, tales como enfermedades autoinmunes,

alergias, diabetes, obesidad y cáncer³. Los fármacos anti-inflamatorios actualmente utilizados en terapia son efectivos, sin embargo presentan desventajas tales como efectos secundarios indeseables o la pobre respuesta en algunos pacientes⁴. Debido a esto, es necesario el desarrollo de nuevos fármacos con actividad anti-inflamatoria. En este sentido, la identificación de plantas con actividad anti-inflamatoria y la determinación de sus compuestos activos, se presenta relevante⁵.

GÉNERO *BACCHARIS*

El género *Baccharis* pertenece a la familia *Asteraceae*, la cual incluye a más de 400 especies distribuidas desde Estados Unidos a Argentina. Estas especies son arbustos perennes, en su mayoría, y pueden alcanzar hasta los 6 metros de altura⁶⁻⁸. Las plantas del género *Baccharis*, son empleadas ampliamente en la medicina tradicional de distintos países, principalmente en Sudamérica, donde algunas especies son conocidas popularmente como carqueja, chilca o jagareté ka'a. Las partes aéreas de estas plantas son consumidas tradicionalmente en forma de infusiones para el tratamiento de diversas patologías, incluyendo dolencias gastrointestinales, úlceras, fiebre, reumatismo, enfermedades hepáticas, así como también trastornos inflamatorios⁶⁻⁸.

El género *Baccharis* y la actividad sobre la respuesta inmune

Entre los principales constituyentes químicos presentes en vegetales del género *Baccharis* destacan los compuestos fenólicos y terpenicos^{7,8}. Se ha reportado la presencia de una variedad de compuestos diterpénicos y flavonoides, así también ácidos fenólicos como derivados de los ácidos cinnámico y clorogénico⁸. Los diterpenos se encuentran entre los compuestos presentes en mayor cantidad en las especies de este género⁷, destacándose los que poseen esqueletos de neo-clerodano, labdano y kaurano^{7,8}. A pesar del gran número de compuestos aislados, poco se conoce sobre su actividad biológica y sus mecanismos de acción.

En los últimos años, estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que extractos de diversas especies del género *Baccharis* poseen actividad inmunomoduladora (Tabla 1). Además, algunos flavonoides aislados de estas especies poseen actividad anti-inflamatoria y como mecanismos de acción se han descrito efectos antioxidantes, acción sobre la modulación de expresión y secreción de citoquinas, además de acción sobre la actividad de la fosfolipasa A2, ciclooxigenasa y lipooxigenasa^{5,9,10}.

En este trabajo, se realizó una revisión de la literatura, publicada hasta el mes de octubre del año 2021 en revistas indizadas, concernientes al efecto de extractos y compuestos de especies del género *Baccharis* sobre el sistema inmune. Se encontró que las especies más ampliamente estudiadas en cuanto a su actividad biológica sobre el sistema inmune corresponden a *B. dracunculifolia* y *B. trimera*. Se resumen a continuación los trabajos encontrados, tanto a nivel de ensayos *in vitro* como *in vivo* (Tabla 1).

Actividad sobre células mononucleares

Las células mononucleares del sistema inmune que incluyen a los monocitos/macrófagos y linfocitos, cumplen una función importante en las respuestas inflamatorias y en procesos de regulación y reparación de tejidos¹¹, sin embargo también se encuentran involucradas en el mecanismo inmunopatogénico de diversas enfermedades¹². Los monocitos/macrófagos, así como los linfocitos participan en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades, tales como las cardiovasculares, autoinmunes y el cáncer^{11,13}.

En estudios centrados en evaluar la modulación de la proliferación de células mononucleares periféricas humanas por extractos de especies de este género, se demostró que *B. trimera* y *B. punctulata* inhiben la proliferación linfocitaria inducida por fitohemaglutinina (PHA), un activador policlonal que induce proliferación de linfocitos T, demostrando así una actividad inmunomoduladora *in vitro* sobre linfocitos^{14,15}. Resultados similares fueron reportados por Florão y cols. al estudiar los aceites esenciales de las especies *B. genistelloides subsp. crispa*, *B. dracunculifolia* y *B. gaudichaudiana*¹⁶.

En cuanto a la actividad de especies de *Baccharis* sobre la producción de citoquinas por células mononucleares, se ha reportado que *B. punctulata* disminuye la producción de la citoquina interferón gamma inducida por PHA en células mononucleares humanas¹⁷. Además, el extracto de *B. dracunculifolia* también mostró efecto anti-inflamatorio al inhibir la producción de las citoquinas interleuquina (IL) 1 β , IL-6 e IL-10 a concentraciones superiores a 50 μ g/mL en macrófagos murinos¹⁸. A menores concentraciones (5, 10 y 25 μ g/mL) el extracto crudo de *B. dracunculifolia*, indujo un aumento de estas citoquinas, mostrando un efecto dosis dependiente¹⁸.

Extractos de *B. dracunculifolia* exhibieron aumento de la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en macrófagos, indicando un posible efecto inmunomodulador. Entre compuestos aislados del extracto, óxido de *Baccharis* y friedelanol incrementaron la producción de

Tabla 1 Actividad inmunomoduladora de algunas especies del género *Baccharis*.

Especie	Respuesta	Modelo	Compuesto responsable	Referencia
<i>B. dracunculifolia</i>	Modulación de la producción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias	Macrófagos murinos	Ácido cafeico	Bachiega y cols. (18)
	Aumento de la producción de H ₂ O ₂	Macrófagos peritoneales murinos	Óxido de Baccharis y friedelanol	Missima y cols. (19)
	Reducción de ROS y RNS y secreción de citoquinas pro-inflamatorias	Macrófagos J774A.1	Propóleo verde brasileiro	Szliszka y cols. (21)
	Disminución de la producción de NO	Macrófagos RAW264.7	Artepilina C	Paulino y cols. (22)
	Disminución de actividad enzimática, H ₂ O ₂ , HOCl y capacidad fagocítica	Neutrófilos humanos	NM	Figueiredo- Rinhel y cols (27)
	Inhibición del edema inducido por TPA y reducción de la actividad de la MPO	Modelo murino de inflamación dérmica inducida por TPA	Aceite esencial	Brandenburg y cols. (44)
	Disminución de la respuesta inflamatoria	Modelo murino de colitis	NM	Medeiros Lima y cols. (31)
	Disminución de la infiltración de neutrófilos y la producción de NO	Modelo murino de inflamación inducido por LPS	Baccharin y ácido p-cumárico	Ferreira y cols. (33)
<i>B. trimera</i>	Inhibición de la proliferación de linfocitos T inducida por PHA	Linfocitos humanos	NM	Lozza y cols. (14), Burgos y cols. (15)
	Aumento de la expresión de NADPH oxidasa e iNOS en neutrófilos y mejora del sistema antioxidante	Modelo de inflamación inducido por APAP en ratas Fischer	NM	Pádua y cols. (26)
	Reducción del edema	Modelo murino de edema inducido por carragenina	Flavonoides	Nogueira y cols. (34)
<i>B. punctulata</i>	Reducción de la proliferación celular inducida por PHA y la producción de interferón gamma	Células mononucleares periféricas humanas	NM	Burgos y cols. (17)
	Reducción del edema	Modelo murino de edema inducido por TPA	Aceite esencial	Ascari y cols. (45)

NM: no mencionado.

H₂O₂¹⁹. A partir del capullo y el exudado de plantas de esta especie es posible obtener el propóleo verde, un material resinoso fabricado por las abejas *Apis mellifera*²⁰, el cual ha demostrado una fuerte actividad anti-inflamatoria, disminuyendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-12p40²¹. Así también, artepilina C, un compuesto obtenido del propóleo verde, inhibió la producción de óxido nítrico (NO) en macrófagos RAW264.7. Además, en células HEK 293, artepilina C redujo la actividad del NF- κ B, factor de transcripción que participa en la respuesta inflamatoria, lo que sugiere una potencial actividad anti-inflamatoria²².

Entre otras especies estudiadas de este género se encuentran *B. latifolia* y *B. pentlandii*. Éstas mostraron

actividad anti-inflamatoria en macrófagos peritoneales murinos inhibiendo la producción de prostaglandina E2 (PGE2). Fracciones obtenidas de *B. obtusifolia*, *B. latifolia*, *B. pentlandii* y *B. subulata* inhibieron la producción de leucotrieno C4 (LTC4) en los macrófagos. Además, las fracciones de estas cuatro especies inhibieron la producción de NO y TNF- α en macrófagos estimulados con lipopolisacárido (LPS), mostrando actividad anti-inflamatoria sobre la respuesta de los macrófagos²³.

Acción sobre neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos de mayor abundancia en el torrente sanguíneo y participan en la destrucción de patógenos mediante la fagocitosis, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), liberación de sus gránulos citoplasmáticos y la liberación

de trampas extracelulares (NET)^{24,25}.

La producción de ROS por parte de los neutrófilos involucra la activación del complejo NADPH oxidasa durante la fagocitosis. En neutrófilos de un modelo de inflamación inducido por acetaminofeno (APAP) en ratas Fischer, *B. trimera* mejoró el sistema de defensa antioxidante e inhibió la expresión de NADPH oxidasa e iNOS²⁶.

Figueiredo-Rinhel y cols²⁷ reportaron que el extracto hidroalcohólico de *B. dracunculifolia* es capaz de modular selectivamente las funciones efectoras de neutrófilos humanos al inhibir la actividad de las enzimas NADPH oxidasa y mieloperoxidasa (MPO) y disminuyendo la producción de H₂O₂, hipoclorito y la fagocitosis, sin afectar la capacidad de desgranulación celular y la actividad microbicida, ni la expresión de receptores tipo Toll. Esta modulación sobre las propiedades biológicas de los neutrófilos mediada por el extracto de *B. dracunculifolia* puede mejorarse mediante el empleo de liposomas, reportado tanto en modelos in vitro como in vivo²⁸.

El potencial anti-inflamatorio de aceites esenciales de las especies *B. articulata*, *B. genistelloides subsp. crispa*, *B. dracunculifolia* y *B. gaudichaudiana* fue evaluado por Florão y cols. mediante el análisis de sus propiedades anti-quimiotácticas sobre los granulocitos. Los resultados mostraron que los aceites esenciales de *B. dracunculifolia* y *B. articulata* inhibieron significativamente la migración de granulocitos humanos inducida por caseína, un potente quimioatrayente de neutrófilos¹⁶.

Actividad anti-inflamatoria en modelos in vivo

Diversas especies de *Baccharis* han sido evaluadas en diferentes modelos de inflamación, siendo *B. dracunculifolia* una de las especies más estudiadas in vivo.

El extracto de *B. dracunculifolia* inhibió la formación de edema en un modelo murino de inflamación inducido por carragenina²⁹ y mostró actividad anti-inflamatoria a nivel intestinal en un modelo de colitis inducido por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS)³⁰. Otro antecedente de la actividad anti-inflamatoria de *B. dracunculifolia* ha sido reportado en un modelo de ratas sometidas a colostomía. El extracto administrado con una infusión intrarrectal disminuyó el proceso inflamatorio asociada a la colitis de exclusión³¹.

Paulino y cols demostraron que el compuesto artepilina C, componente principal del propóleo verde de *B.*

dracunculifolia, disminuye el edema inducido por carragenina e inhibe la producción de PGE₂²². Así, también el compuesto kaempferol, derivado del propóleo verde de *B. dracunculifolia*, indujo la diferenciación y acumulación de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) provenientes de macrófagos en tejido adiposo visceral de ratones, mostrando así un efecto anti-inflamatorio³². Los compuestos baccharin y ácido p-cumárico, también aislados de *B. dracunculifolia*, suprimieron la infiltración de neutrófilos y la producción de NO en un modelo de inflamación por administración de LPS en ratones. A su vez, baccharin inhibió la producción de citoquinas y eicosanoides en este modelo³³.

Extractos de *B. trimera*, *B. medullosa* y *B. rufescens* redujeron la intensidad del edema en el modelo de inflamación inducido por carragenina, demostrando poseer actividad anti-inflamatoria³⁴⁻³⁷. El extracto de *B. uncinella* mostró efectos anti-inflamatorios en un modelo de inflamación inducida por la fosfolipasa A2 del veneno de *Crotalus durissus terrificus* o por carragenina³⁸.

La sakuranetina, principal flavonoide aislado de las hojas de *B. retusa*, mostró actividad anti-inflamatoria y antioxidante, al ser administrado a animales de un modelo murino de inflamación pulmonar inducida por LPS³⁹ y de un modelo murino de asma⁴⁰.

La administración oral del extracto etanólico de *B. latifolia* inhibió el incremento del edema/espesor de la pata en un modelo murino de artritis subcrónica⁴¹. González y cols. también demostraron la actividad anti-inflamatoria in vivo de esta especie⁴².

Extracto de *B. illinita* DC, fue utilizado en ensayos evaluando su efecto tópico sobre edema inducido por acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (TPA) en ratones. El extracto disminuyó el edema de manera dosis dependiente, e inhibió la migración de células polimorfonucleares de manera similar a la producida por dexametasona, un anti-inflamatorio de uso terapéutico. Entre los compuestos activos identificados se encuentran el ácido kauránico, α - spinasterol y el ácido oleanólico⁴³.

En un modelo similar de inflamación dérmica inducida por la aplicación tópica de TPA, el aceite esencial de *B. dracunculifolia* disminuyó la intensidad del edema⁴⁴, así también ejerció esta acción el aceite esencial de *B. punctulata*⁴⁵. Adicionalmente, extractos y fracciones de la parte aérea de *B. conferta* Kunth inhibieron el desarrollo del edema y la infiltración celular en el sitio inflamado en el modelo murino de edema de oído inducido por TPA, mostrando así actividad anti-inflamatoria. Los flavonoides kingidiol y cirsimaritin fueron identifica-

dos como los más potentes, de acuerdo a su acción anti-inflamatoria⁴⁶.

CONCLUSIÓN

Este artículo de revisión permite destacar la actividad inmunomoduladora de especies del género *Baccharis* y su potencial como fuente de nuevos compuestos activos inmunomoduladores. Cabe destacar el efecto anti-inflamatorio observado en las especies estudiadas de este género. La evidencia recogida en esta revisión indica que es necesario aumentar el número de estudios que evalúen la actividad inmunomoduladora de estas especies, principalmente a fin de conocer los mecanismos celulares y moleculares responsables de la actividad anti-inflamatoria, así como la identificación de mayor número de compuestos con actividad biológica, que contribuyan a su disponibilidad para el tratamiento de procesos inflamatorios.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

PL: conceptualización, CB,LA,EF y PL: redacción .
revisión y edición del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buenz EJ, Verpoorte R, Bauer BA. The Ethnopharmacologic Contribution to Bioprospecting Natural Products. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58(19):1-22.
2. Silveira A, Caldeira D. A review of biological and pharmacological activities of *Baccharis trimera*. *Chem Biol Interact*. 2018;
3. Okin D, Medzhitov R. Evolution of Inflammatory Diseases. *Curr Biol*. 2012;22(17):733-40.
4. Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):56-63.
5. Ribeiro VP, Arruda C, El-salam MA, Kenupp Bastos J. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities : a review. *Pharm Biol*. 2018;56(1):253-68.
6. Abad M, Bermejo P. *Baccharis* (Compositae): a review update. *Arkivoc*. 2007;(7):76-96.
7. Gonzaga L, Costa I, Pizzolatti M. Género *Baccharis* (Asteraceae): Aspectos químicos, económicos e biológicos. *Quim Nova*. 2005;28(1):85-94.
8. Campos FR, Bressan J, Godoy V, Zuccolotto T, Silva LE da, Bonancio L. *Baccharis* (Asteraceae): Chemical Constituents and Biological Activities. *Chem Biodivers*. 2016;13:1-17.
9. Peluso I, Miglio C, Morabito G, Ioannone F, Serafini M. Flavonoids and Immune Function in Human : A Systematic Review. *Food Sci Nutr*. 2015;55(3):383-95.
10. Pérez- Cano F, Castell M. Flavonoids, Inflammation and Immune System. *Nutrients*. 2016;8-11.
11. Ma W, Gao F, Gu K, Chen D. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases : A Comprehensive Review. *Front Immunol*. 2019;10(1140):1-24.
12. Kumar KP, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime : neutrophils and monocytes / macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res*. 2018;371:551-65.
13. Fernández- Velasco M, González- Ramos S, Boscá L. Involvement of monocytes/ macrophages as key factors in the development and progression of cardiovascular diseases. *Biochem J*. 2014;458: 187-93.
14. Lozza E, Lunardelli A, Caberlon E, de Oliveira CB, Santos RCV, Biolchi V, et al. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of *Baccharis trimera* Aqueous Extract on Induced Pleurisy in Rats and Lymphoproliferation In Vitro. *Inflammation*. 2009;32(6):419-25.
15. Burgos C, Alvarenga N, Villalba I, Giménez V, Carpinelli MM. Extractos vegetales de tres especies del género *Baccharis* inducen la proliferación de células mononucleares humanas. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2018;16(2):12-20.
16. Florão A, Budel JM, Duarte R, Marcondes A, Ferreira R, Villa M, et al. Essential oils from *Baccharis* species (Asteraceae) have anti-inflammatory effects for human cells. *J Essent Oil Res*. 2012;24(6):561-70.
17. Burgos C, Alvarenga N, Heiderich H, Florentín-Pavía M, Sotelo PH, Carpinelli MM, et al. Immunomodulatory effects of three species of *Baccharis* on human peripheral blood mononuclear cells. *Trop J Nat Prod Res*. 2021;5(6):1055-9.
18. Bachiega T, de Sousa J, Bastos J, Sforzin J. Immunomodulatory / anti-inflammatory effects of *Baccharis dracunculifolia* leaves. *Nat Prod Res Former Nat Prod Lett*. 2013;27(18):1646-50.
19. Missima F, da Silva A, Nunes GA, Pires Bueno PC, de Sousa JPB, Bastos JK, et al. Effect of *Baccharis dracunculifolia* D. C. (Asteraceae) extracts and its isolated compounds on macrophage activation. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59:463-8.
20. Cazella L, Glamoclija J, Sokovic M, Concalves J, Linde G, Colauto N, et al. Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) Aerial Parts at Flowering Period. *Front Plant Sci*. 2019;10(27):1-9.
21. Szliszka E, Kucharska AZ, Sokól- Letowska A, Mertas A, Czuba ZP, Król W. Chemical Composition and Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis on Activated J774A . 1 Macrophages. Evidence-Based Complement Altern Med. 2013;2013.
22. Paulino N, Rago S, Uto Y, Koyama D, Nagasawa H, Hori H, et al. Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound , Artepillin C , in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol*. 2008;587:296-301.
23. Abad MJ, Bessa AL, Ballarin B, Aragón O, Gonzales E, Bermejo P. Anti-inflammatory activity of four Bolivian *Baccharis* species (Compositae). *J Ethnopharmacol*. 2006;103:338-44.
24. Rosales C. Neutrophil : A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types ? *Front Physiol*. 2018;9(113):1-17.
25. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:181-218.
26. Pádua B, Rossoni J, Lopes de Brito C, Brandao J, Moraes Araujo C, Bianco de Spiza G, et al. *Baccharis trimera* Improves the Anti-oxidant Defense System and Inhibits iNOS and NADPH Oxidase Expression in a Rat Model of Inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14:975-84.
27. Figueiredo-Rinhel A, de Melo L, Bortot LO, Santos E, Andrade M, Azzolini A, et al. *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils. *J Pharm Pharmacol*. 2017;1-17.
28. Figueiredo-Rinhel ASG De, Andrade MF De, Landi- Librandi AP, Caleiro A, Mariko L, Bastos JK, et al. Incorporation of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) leaf extract into phosphatidylcholine- cholesterol liposomes improves its anti- inflammatory effect in vivo. *Nat Prod Res*. 2018;6419:1-5.
29. dos Santos DA, Fukui M de J, Dhammika Nanayakkara NP, Khan SI, Sousa JPB, Bastos JK, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) in different experimental models. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(2):543-50.

30. Cestari SH, Bastos JK, Di Stasi LC. Intestinal anti-inflammatory activity of *Baccharis dracunculifolia* in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. Evidence-based Complement Altern Med. 2011;2011.
31. Medeiros Lima A, Costa Nascimento CE, Marques dos Santos CH, Mesquita Dourado D, Cardoso Siqueira GE, Rigo GM, et al. Efficacy of *Baccharis dracunculifolia* in the treatment of diversion colitis in rats. J Coloproctology. 2020;40(1):61-6.
32. Kitamura H, Saito N, Fujimoto J, Nakashima K ichi, Fujikura D. Brazilian propolis ethanol extract and its component kaempferol induce myeloid-derived suppressor cells from macrophages of mice in vivo and in vitro. BMC Complement Altern Med. 2018;18(138).
33. Ferreira JC, Reis MB, Coelho GDP, Gastaldello GH, Peti APF, Rodrigues DM, et al. Baccharin and p-coumaric acid from green propolis mitigate inflammation by modulating the production of cytokines and eicosanoids. J Ethnopharmacol. 2021;278.
34. Nogueira NPA, Reis PA, Laranja GAT, Pinto AC, Aiub CAF, Felzenszwalb I, et al. In vitro and in vivo toxicological evaluation of extract and fractions from *Baccharis trimera* with anti-inflammatory activity. J Ethnopharmacol. 2011;138(2):513-22.
35. De Oliveira CB, Comunello LN, Lunardelli A, Amaral RH, Pires MGS, Da Silva GL, et al. Phenolic enriched extract of *Baccharis trimera* presents anti-inflammatory and antioxidant activities. Molecules. 2012;17:1113-23.
36. Cifuentes DA, Simirgiotis MJ, Favier LS, Rotelli AE, Pelzer LE. Antiinflammatory activity from aerial parts of *Baccharis medullosa*, *Baccharis rufescens* and *Laennecia sophiifolia* in mice. Phyther Res. 2001;15(6):529-31.
37. Gene RM, Marin E, Adzet T. Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus *Baccharis*. Planta Med. 1992;58(6):565-6.
38. Zalewski CA, Passero LFD, Melo ASRB, Corbett CEP, Laurenti MD, Toyama MH, et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of derivatives from aerial parts of *Baccharis uncinella*. Pharm Biol. 2011;49(6):602-7.
39. Bittencourt-Mernak MI, Pinheiro NM, Santana FPR, Guerreiro MP, Saraiva-Romanholo BM, Grecco SS, et al. Prophylactic and therapeutic treatment with the flavonone sakuranetin ameliorates LPS-induced acute lung injury. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol. 2017;312(2):L217-30.
40. Sakoda CPP, de Toledo AC, Perini A, Pinheiro NM, Hiyane MI, Grecco S dos S, et al. Sakuranetin reverses vascular peribronchial and lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic pulmonary inflammation. Acta Histochem. 2016;
41. Gutierrez D M del P, Salgado FL, Mamani Mayta DD, Serrudo Juarez JA, Rodriguez Yujra N, Grados Torrez RE, et al. Evaluacion de la actividad de *Baccharis latifolia* en modelos de artritis experimental. Rev Con-Ciencia. 2016;4(2):21-33.
42. González MC, Ospina LF, Calle J, Rincón J. Evaluación de extractos y fracciones de plantas colombianas en modelos de inflamación aguda, subcrónica y crónica. Rev Colomb Ciencias Quim Farm. 2007;36(2):166-74.
43. Boller S, Soldi C, Marques MCA, Santos EP, Cabrini DA, Pizzolatti MG, et al. Anti-inflammatory effect of crude extract and isolated compounds from *Baccharis illinita* DC in acute skin inflammation. J Ethnopharmacol. 2010;130:262-6.
44. Brandenburg MM, Rocha FG, Pawloski PL, Soley da Silva B, Rockenbach A, Scharf DR, et al. *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) essential oil displays anti-inflammatory activity in models of skin inflammation (PRE- PROOF). J Ethnopharmacol. 2020;112840.
45. Ascari J, de Oliveira MS, Nunes DS, Granato D, Scharf DR, Simionatto E, et al. Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of the essential oils from male and female specimens of *Baccharis punctulata* (Asteraceae). J Ethnopharmacol. 2019;234:1-7.
46. Gutiérrez- Román A, Trejo- Tapia G, Herrera- Ruiz M, Monterrosas-Brissón N, Trejo- Espino J, Zamilpa A, et al. Effect of Terpenoids and Flavonoids Isolated from *Baccharis conferta* Kunth on TPA-Induced Ear Edema in Mice. Molecules. 2020;25(1379):1-13.