

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/02/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Bárbara Casella Amorim

**Potencial imunomodulador de substâncias bioativas
vegetais na ativação do inflamassoma no contexto
da paracoccidioidomicose**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador : Prof. Dr. James Venturini

**Botucatu
2021**

Bárbara Casella Amorim

Potencial imunomodulador de substâncias bioativas vegetais na ativação do inflamassoma no contexto da paracoccidioidomicose

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof.Dr.James Venturini

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Amorim, Bárbara Casella.

Potencial imunomodulador de substâncias bioativas vegetais na ativação do inflamassoma no contexto da paracoccidioidomicose / Bárbara Casella Amorim. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: James Venturini

Capes: 40101096

1. Paracoccidioidomicose. 2. Fatores imunológicos.
3. Extratos vegetais. 4. Piper.

Palavras-chave: Extratos vegetais; Inflamassoma;
Paracoccidioidomicose; Piper.

Bárbara Casella Amorim

Potencial imunomodulador de substâncias bioativas vegetais na ativação do inflamassoma no contexto da paracoccidiodomicose

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador Prof. Dr. James Venturini _____

Comissão Avaliadora

Prof(a). Dr(a).
Universidade:
Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a).
Universidade
Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a).
Universidade
Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a).
Universidade
Assinatura: _____

Botucatu, ___ de _____ de 2021.

Dedicatoria

Dedico esse trabalho a minha mãe Ivana, por todo o amor e por ser um exemplo de força e caráter.

A todos os profissionais de saúde, pesquisadores e trabalhadores dos serviços essenciais. Obrigada pela dedicação e pela coragem diária.

Agradecimientos

Agradeço primeiramente aos meus pais, Ivana e Milton, por todo amor destinado a mim e meu irmão.

Ao meu irmão Bruno, minha cunhada Cíntia e meus sobrinhos Artur e Nicolas por todo amor e apoio.

Aos meus primos Felipe, Vinicius, Gabriela, Lucas, Rosana, Mateus, Mariana, Marina e Ana Laura, as minhas tias Rosana, Silvana e Eliana e aos tios Douglas (in memorian), Zé e Ivan. Agradeço todos os dias por ter uma família unida e tão especial.

Minha madrinha “Tatau”, Waldir, Pedro e Gabi. Vocês são incríveis!

Ao meu orientador Dr. James Venturini, por todas as oportunidades, ensinamentos, paciência e principalmente pela amizade. Saiba que serei eternamente grata por tudo.

A professora Dra. Maria Sueli por ter aberto as portas do Lipe, por toda a confiança e motivação que foram muito importantes para a minha caminhada. Muito obrigada de coração!

Aos professores Dr. Rinaldo Poncio Mendes (Dr. Tietê) e Dr. Ricardo Souza Cavalcante por todos os ensinamentos e oportunidades. Foi muito importante acompanhar profissionais que se dedicam tanto e de coração aos pacientes.

Ao Laboratório de Imunopatologia Experimental – LIPE, UNESP/Bauru, minha casa por sete anos, onde aprendi e vivi as melhores experiências, aprendizados. Lá entendi a responsabilidade de se trabalhar com a ciência e principalmente, o primeiro lugar que me senti pertencendo verdadeiramente a algo.

A Debbie, Amanda, Angela, Thais, Camila, Luiza e Nara Lígia por todos os ensinamentos e amizade. Vocês foram essenciais na minha jornada! Muito obrigada!

Aos amigos que o Lipe me deu: Laysla, Julia, Pedro, Babizinha, Rodolfo, Victor, Gaby, Angelinha, Adriely, Silas, Karol Souza, Tati, Vitória e Luiz Gustavo, Lost, Raul e Caio, muito obrigada por toda amizade e ajuda. Tê-los ao meu lado foi fundamental!

Ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências da UNESP de Bauru, por todo o apoio, oportunidades e por nos acolherem em um momento tão delicado. Agradeço especialmente ao Vagner, Daniel, Ralph, David e aos professores Dr. Alexandre Legendre, Dr. Daniel Rinaldo e Dr. Flávio Caires. Muito obrigada!

A todos os funcionários, alunos, gatinhos (Verinha em especial), cachorros e demais bichinhos da UNESP de Bauru. Sentirei muita falta das caminhadas em meio aquele lugar cheio de cor e amor!

A Karol e Thainá por toda amizade e por terem ficado ao meu lado nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, Ana Roberta, Vanessa, Flávia, Fer, Heide, Cássia, Carol, Dani, Ariana, Juliana, Fábio e Néias. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

Gostaria de agradecer especialmente ao meu amigo Jonatas. Eu tenho muita sorte em ter você ao meu lado, saiba que seu apoio e companheirismo foram muito importantes nos últimos anos. Você é incrível, nunca se esqueça disso!

A minha amiga Ana Roberta que foi essencial nessa caminhada.

Aos meus queridos alunos meu agradecimento por me ensinarem tanto.

Aos colaboradores deste trabalho: Prof. Dr. Daniel Rinaldo, Profa. Dra. Maysa Furlan, Amanda Ribeiro, Débora de Fátima Almeida, Vitória Caroline, Luiz Gustavo Ferreira, Adriely Primo, Jonatas Perico, Karoline Reis e Thainá Paixão.

Aos amigos do ILSL, Amanda, Eloise, Bruna, Mariane, Gra, Priscila Ballalai, Keren (in memoriam) e as pesquisadoras Dra. Ana Carla, Dra. Ida, Dra. Vânia e Dra. Maria Renata. Muito obrigada pelo acolhimento e parceria!

Aos companheiros de Botucatu: Tati, Drika, Bia, Camila, Lariza, Priscila, Vanessa, Ricardo e Mari. Obrigada pela parceria e pelos bons momentos compartilhados.

A Mariana Gatto e Adriele Dandara Levorato Vinche pela contribuição no exame geral de qualificação.

Aos funcionários da seção técnica de pós-graduação e especialmente a Bruna Quirino Jorgetto por toda ajuda a nós destinada.

Aos funcionários do Departamento de Doenças Tropicais e aos demais funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu pela ajuda quando necessário.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2016/17627-4, pelo apoio financeiro.

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender.”
Marie Curie

RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose sistêmica causada por fungos do gênero *Paracoccidioides*. É uma doença endêmica na América Latina e que se apresenta predominantemente em indivíduos do sexo masculino (90%) com idade entre 30 e 60 anos, sendo sua maioria constituída por trabalhadores rurais que se encontram em fase produtiva no trabalho. As principais formas clínicas da doença são aguda/subaguda e crônica. A busca por novos fármacos é uma constante na sociedade moderna, tendo em vista tanto a existências de doenças que ainda não têm tratamento e a necessidade de drogas mais potentes e/ou que apresentem menos efeitos colaterais, que as já conhecidas. Recentemente, nosso laboratório iniciou estudos avaliando o efeito de substâncias vegetais bioativas nesse contexto. Utilizando cultura de monócitos humanos desafiados com lipopolissacarídeo (LPS), verificamos que extratos brutos vegetais das espécies *Piper*, *Peperomia* e *Davilla* interferem na produção de TNF- α , IL-10 e IL-6, ora aumentando ora diminuindo a liberação dessas citocinas. Esses resultados sugerem que tais substâncias podem atuar alterando os fenótipos das subpopulações de macrófagos M1 e M2. Do mesmo modo, alguns dos extratos utilizados induziram diminuição na produção de IL-1 β , evidenciando interferência na ativação dos inflamassomas. Considerando que tanto a ativação do inflamassoma como a polarização de macrófagos são elementos chaves na patogênese e cronificação das doenças inflamatórias, o presente estudo teve por objetivo avaliar o potencial imunomodulador de extratos brutos, frações, e/ou substâncias isoladas de espécies vegetais do gênero *Piper* sobre esses mecanismos. Para estudar sua ação sobre o NLRP3-inflamassoma, macrófagos derivados da linhagem THP-1, foram desafiados com LPS, ATP, inibidores e, ou, substâncias bioativas. Para avaliar a ação das substâncias na polarização macrofágica, macrófagos derivados de monócitos da linhagem THP-1 foram polarizados em M1 e desafiados com as substâncias bioativas. Nossos resultados mostraram que as substâncias bioativas provenientes da *Piper tuberculatum* possuem efeito modulador, seja atuando na ativação do inflamassoma, inibindo a produção da IL-1 β , ou no aumento de moléculas importantes no reconhecimento de patógenos e desenvolvimento da resposta imune, como CD40, e TLR-2 e 4. Em conjunto nossos resultados indicaram potencial imunomodulador promissor dessas substâncias, destacando-se a piplartina.

Palavras-chave: paracoccidioidomicose, extratos vegetais, inflamassoma, *Piper*, atividade macrofágica

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis caused by fungi of the genus *Paracoccidioides*. It is an endemic disease in Latin America and occurs predominantly in male individuals (90%) aged between 30 and 60 years old, most of them are rural workers in the productive phase. The main clinical forms of the disease are acute/subacute and chronic. The search for new drugs is a constant in modern society, considering both the existence of diseases that still have no treatment and the need for more potent drugs and / or that have less side effects than those already known. Recently, our laboratory started studies evaluating the effect of bioactive plant substances in this context. Using culture of human monocytes challenged with lipopolysaccharide (LPS), we found that crude plant extracts of the species *Piper*, *Peperomia* and *Davilla* interfere in the production of TNF- α , IL-10 and IL-6, sometimes increasing or decreasing the release of these cytokines. These results suggest that such substances can act by altering the phenotypes of the subpopulations of macrophages M1 and M2. Likewise, some of the extracts used induced a decrease in the production of IL-1 β , showing interference in the inflammasome activation. Considering that both inflammasome activation and macrophage polarization are key elements in pathogenesis and chronification of inflammatory diseases, the present study aimed to evaluate the immunomodulatory potential of crude extracts, fractions, and isolated substances from plant species of the genus *Piper* on these mechanisms. To study their action on the NLRP3 inflammasome, macrophages derived from the THP-1 strain, were challenged with LPS, ATP, inhibitors and, or, bioactive substances. To evaluate the action of these substances in the macrophage polarization, macrophages derived from monocytes of the THP-1 lineage were polarized in M1 and challenged with the bioactive substances. Our results showed that bioactive substances from *Piper tuberculatum* have a modulatory effect, either acting on the activation of the inflammasome, inhibiting the production of IL-1 β , or increasing molecules important in the recognition of pathogens and development of the immune response, such as CD40, and TLR-2 and 4. Together, our results indicated a promising immunomodulatory potential of these substances, highlighting piperlongumine.

Keywords: paracoccidioidomycosis, plant extracts, inflammasome, *Piper*, macrophage activity

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo de ativação do inflamassoma.....	7
Figura 2. Estrutura química da piplartina	14
Figura 3. Avaliação do efeito do extrato bruto da <i>Piper tuberculatum</i> e do inibidor do TLR-4 na produção da IL-1 β	21
Figura 4. Avaliação do efeito do extrato bruto da <i>Piper tuberculatum</i> e do inibidor do NLRP3 na produção da IL-1 β	22
Figura 5. Avaliação do efeito do extrato bruto da <i>Piper tuberculatum</i> e inibidor da Caspase-1 na produção da IL-1 β	22
Figura 6. Avaliação do efeito da fração acetato da <i>Piper tuberculatum</i> Jacq e do inibidor do TLR-4 na produção da IL-1 β	24
Figura 7. Avaliação do efeito da fração acetato da <i>Piper tuberculatum</i> Jacq e do inibidor do NLRP3 na produção da IL-1 β	24
Figura 8. Avaliação do efeito da fração acetato da <i>Piper tuberculatum</i> Jacq e do inibidor da Caspase-1 na produção da IL-1 β	25
Figura 9. Avaliação do efeito da piplartina, substância isolada da <i>Piper tuberculatum</i> e do inibidor do TLR-4 na produção da IL-1 β	26
Figura 10. Avaliação do efeito da piplartina, substância isolada da <i>Piper tuberculatum</i> e do inibidor do NLRP3 na produção da IL-1 β	26
Figura 11. Avaliação do efeito da piplartina, substância isolada da <i>Piper tuberculatum</i> e do inibidor do NLRP3 na produção da IL-1 β	27
Figura 12. Expressão de moléculas de superfície de macrófagos M0 e M1	32
Figura 13. Distribuição de moléculas de superfície em macrófagos M1.....	34

Figura 14. Expressão de moléculas de superfície de macrófagos M1 36

Figura15. Histogramas representativos da expressão das moléculas de superfície de macrófagos M1 37

Figura16. Histogramas representativos da expressão das moléculas de superfície de macrófagos M1 38

Figura17. Histogramas representativos da expressão das moléculas de superfície de macrófagos M1 39

Lista de abreviaturas

PCM – Paracoccidiodomicose
P. americana – *Paracoccidioides americana*
P. restrepienses – *Paracoccidioides restrepiensis*
P. venezuelensis – *Paracoccidioides venezuelensis*
FA – Forma aguda/subaguda
FC – Forma crônica
Th - T helper
IFN- γ : Interferon-gamma
IL – Interleucina
Ig – Imunoglobulina
FcR – Receptores para imunoglobulina g
TNF- α – Fator de necrose tumoral α
TGF- β 1: Fator de transformação do crescimento beta 1
FGFb: Fator de crescimento de fibroblasto básico/ Basic fibroblast growth factor
PRRs – Receptores de reconhecimento padrão
TLR – Receptor tipo *Toll*
NLR – Receptor tipo *Nod*
PYD – Domínio Pirina
CARD – Domínio de recrutamento de caspase
PAMP – Padrão molecular associado a patógeno
DAMP – Padrão molecular associado a dano
ATP – Adenosina trifosfato
ASC – Proteína adaptadora associada a apoptose
NF- κ B – Fator de transcrição kappa B
NETs - *Neutrophil extracellular traps*
CASP-1 – Caspase 1
TIMPs - : Inibidor tecidual de metaloproteinase
MEC – Membrana extracelular
LPS – Lipolissacarídeo
MHCII – Complexo principal de histocompatibilidade de classe II
MMP-1 - Metaloproteinase – 1
THP-1 – Linhagem celular de monócitos humanos
PMA - Forbol 12- miristato 13-acetato
EBEtOh – Extrato Bruto etanólico
FAcOEt – Fração acetato de etila

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Paracoccidiodomicose	1
1.2 Imunidade na PCM.....	3
1.3 Inflamassoma	5
1.4 Inflamassoma e infecções fúngicas.....	7
1.5 Plasticidade Macrofágica	9
1.6 Macrófagos polarizados e doenças inflamatórias.....	11
1.7 Extratos vegetais com potencial terapêutico	12
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS	16
4. CAPÍTULO I	20
4.1 RESULTADOS.....	20
4.2 DISCUSSÃO	28
5. CAPÍTULO II	31
5.1 RESULTADOS.....	31
5.2 DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

6. CONCLUSÃO:

Em conjunto, nossos resultados evidenciaram o potencial imunomodulador das substâncias bioativas provenientes da *Piper tuberculatum*, com um destaque para a substância isolada, Piplartina, seja na modulação do inflamassoma, inibindo a produção da IL-1 β ou na modulação dos macrófagos M1, aumentando a expressão de moléculas importantes no reconhecimento de patógenos e desenvolvimento da resposta imune, como CD40, e TLR-2 e TLR-4.

7. REFERÊNCIAS

Aimanianda V, Bayry J, Bozza S, Kniemeyer O, Perruccio K, Elluru SR, Clavaud C, Paris S, Brakhage AA, Kaveri SV, Romani L, Latgé JP.(2009) Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature*; 2009; **460**:1117–1121.

Amorim et al., Enhanced expression of NLRP3 inflammasome components by monocytes of patients with pulmonary paracoccidioidomycosis is associated with smoking and intracellular hypoxemia, *Microbes and Infection*, <https://doi.org/10.1016/>

Amorim, CZ, Flores, CA, Gomes, BE, Marques, AD, Cordeiro RS,. Screening for antimalarial activity in the genus *Potomophe*. *J Ethnopharmacol*. 1988;24, 101–106.

Anderson CF, Mosser DM. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;72(1):101–6.

Apel, MA., Sobral, M., Schapoval, EES., Henriques, AT., Menut, C., Bessiere, JM. Essential Oils from *Eugenia* Species—Part VII: Sections *Phyllocalyx* and *Stenocalyx*. *Journal of Essential Oil Research*. 2004; 16:135–138. doi:10.1080/10412905.2004.9698675

Aravind, L, Dixit, VM, Koonin, EV. Apoptotic molecular machinery: vastly increased complexity in vertebrates revealed by genome comparisons. *Science*. 2001; 291:1279–1284. doi:10.1126/science.291.5507.1279

Aristizabal, BH.; Clemons, KV.; Cock, AM.; Restrepo, A.; Stevens, DA.(2002) Experimental *Paracoccidioides brasiliensis* infection in mice: Influence of the hormonal status of the host on tissue responses. *Medical Mycology*. 2002; 40:169-178.

Aristizabal, BH.; Clemons, KV.; Stevens, DA.; Restrepo, A. Morphological transition of *Paracoccidioides brasiliensis* conidia to yeast cells: in vivo inhibition in females. *Infection and Immunity*. 1998; 66:5587-5591.

Arora S, Dev K, Agarwal B, Das P, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*. 2018; 223(4):383–96.

Bachiega TF, Dias-Melicio LA, Fernandes RK, de Almeida Balderramas H, Rodrigues DR, Ximenes VF, de Campos Soares ÂM. *Participation of dectin-1 receptor on NETs release against Paracoccidioides brasiliensis*: Role on extracellular killing. *Immunobiology*. 2016 ;221(2):228-35.

Bagagli E, Franco M, Bosco SMG, Barbosa, FH, Montenegro MR.(2003) High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillos (*Dasypus novemcinctus*): An ecological study. *Medical Mycology*. 2003; 41(3): 217-22.

Bauernfeind, F., Homung, V. Of inflammasomes and pathogens—sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO Mol Med*. 2013; 5:814–826. doi:10.1002/emmm.201201771

Beauvais A, et al. An extracellular matrix glues together the aerial-grown hyphae of *Aspergillus fumigatus*. *Cell Microbiol*. 2007; 9:1588–1600.

Becho JRM, Machado H, Guerra MO. RUTINA – ESTRUTURA, METABOLISMO E POTENCIAL FARMACOLÓGICO. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais - Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies [Internet]*. 2009 [citado 15 de outubro de 2019];1(1). Disponível em: <https://periodicos.uff.br/index.php/riee/article/view/23874>

- Benard, G., Hong, M.A., Del Negro, G.M., Batista, L., Shikanai-Yasuda, M.A., Duarte, A.J. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidioidomycosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 54:7–12.
- Bezerra DP, Moura DJ, Rosa RM, de Vasconcellos MC, e Silva ACR, de Moraes MO. Evaluation of the genotoxicity of pipartine, an alkaloid of *Piper tuberculatum*, in yeast and mammalian V79 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2008; 652(2):164–74.
- Biso, FI., Rodrigues, CM., Rinaldo, D., Reis, MB. dos, Bernardi, CC., de Mat os, JCP., Caldeira-de-Araújo, A., Vilegas, W., Cólus, I.M. de S., Varanda, E.A. Assessment of DNA damage induced by extracts, fractions and isolated compounds of *Davilla nitida* and *Davilla elliptica* (Dilleniaceae). *Mutat. Res.* 2010; 702:92–99. doi:10.1016/j.mrgentox.2010.07.011
- Bolzani V da S, Valli M, Pivatto M, Viegas C. Natural products from Brazilian biodiversity as a source of new models for medicinal chemistry. *Pure Appl. Chem.* 2012; 84(9):1837-46. Doi: 10.1351.
- Bolzani, V. da S., Valli, M., Pivatto, M., Viegas, C. Natural products from Brazilian biodiversity as a source of new models for medicinal chemistry. *Pure and Applied Chemistry.* 2012; 84. doi:10.1351/PAC-CON-12-01-11
- Burci LM, Pereira IT, Silva LM, Rodrigues RV, Facundo VA, Militão JSLT, et al. Antiulcer and gastric antisecretory effects of dichloromethane fraction and pipartine obtained from fruits of *Piper tuberculatum* Jacq. in rats. *J Ethnoph.* 2013; 148(1):165-174.
- Carlos, IZ., Lopes, FCM., Benzatti, FP., Carli, CBA., Marques, MF., Jordão Junior, CM., Rinaldo, D., Calvo, TR., Santos, LC., Vilegas, W., 2005. Ação do extrato metanólico e etanólico de *Davilla elliptica* St. Hill. (Malpighiaceae) na resposta imune. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2005; 15. doi:10.1590/S0102-695X2005000100010
- Carmo, JPM., Dias-Melicio, LA., Calvi, SA., Peraçoli, MTS., Soares, AMVC. TNF-alpha activates human monocytes for *Paracoccidioides brasiliensis* killing by an H₂O₂-dependent mechanism. *Med. Mycol.* 2006; 44, 363–368.
- Cechinel Filho, V., Yunes, R.A. Strategies for obtaining pharmacologically active compounds from medicinal plants: concepts about structural modification for improve the activity. *Química Nova.* 1998; 21:99–105. doi:10.1590/S0100-40421998000100015
- Chanput W, Mes JJ, Savelkoul HFJ, Wichers HJ. Characterization of polarized THP-1 macrophages and polarizing ability of LPS and food compounds. *Food Funct.* 2013; 4(2):266–76.
- Chaves MMF, Usberti R. Previsão da longevidade de sementes de faveiro (*Dimorphandra mollis* Benth.). *Brazilian Journal of Botany.* 2003; 26(4):557–64.
- Chizzolini C, Rezzonico R, Luca CD, Burger D, Dayer J-M. Th2 Cell Membrane Factors in Association with IL-4 Enhance Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) while Decreasing MMP-9 Production by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Differentiated Human Monocytes. *The Journal of Immunology.* 2000; 164(11):5952–60.
- Cotinguiba, F., Regasini, LO., Bolzani, V. da S., Debonsi, HM., Passerini, GD., Cicarelli, RMB., Kato, MJ., Furlan, M. Piperamides and their derivatives as potential anti-trypanosomal agents. *Med Chem Res.* 2009; 18:703–711. doi:10.1007/s00044-008-9161-9

De Campos, M.P., Cechinel Filho, V., Da Silva, R.Z., Yunes, R.A., Zacchino, S., Juarez, S., Bella Cruz, R.C., Bella Cruz, A., 2005. Evaluation of antifungal activity of *Piper solmsianum* C. DC. var. *solmsianum* (Piperaceae). *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28:1527–1530.

de Castro LF, Ferreira MC, da Silva RM, de Blotta MHSL, Longhi LNA, Mamoni RL. Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. *J Infect.* 2013; 67:470e85.

de Castro LF, Longhi LNA, Paiao MR, da Justo-Júnior AS, de Jesus MB, de Blotta MHSL, et al. NLRP3 inflammasome is involved in the recognition of *Paracoccidioides brasiliensis* by human dendritic cells and in the induction of Th17 cells. *J Infect.* 2018;77:137e44.

de Ferreira-da-Cruz, M., Adami, Y.L., da Espinola-Mendes, E., Figueiredo, M.R., Daniel-Ribeiro, C.T., 2000. The intraperitoneal *Plasmodium berghei*-Pasteur infection of Swiss mice is not a system that is able to detect the antiplasmodial activity in the Pothomorpha plant extracts that are used as antimalarials in Brazilian endemic areas. *Exp. Parasitol.* 2000; 94:243–247. doi:10.1006/expr.2000.4494

Della Coletta AM, Bachiega TF, de Quaglia e Silva JC, Soares ÂM, De Faveri J, Marques SA, Marques ME, Ximenes VF, Dias-Melicio LA. Neutrophil Extracellular Traps Identification in Tegumentary Lesions of Patients with Paracoccidioidomycosis and Different Patterns of NETs Generation In Vitro. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 1;9(9)

Dierichs L, Kloubert V, Rink L. Cellular zinc homeostasis modulates polarization of THP-1-derived macrophages. *Eur J Nutr.* 2018; 57(6):2161–9.

Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and Inflammation: Biological, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. *Antioxid Redox Signal.* 10 de junho de 2013;18(17):2352–63.

Farnsworth, N.R., Kaas, C.J. An approach utilizing information from traditional medicine to identify tumor-inhibiting plants. *J Ethnopharmacol.* 1981; 3:85–99.

Ferioti C., Bazan S.B., Loures F.V., Araújo E.F., Costa T.A., Calich V.L. Expression of dectin-1 and enhanced activation of NALP3 inflammasome are associated with resistance to paracoccidioidomycosis. *Front Microbiol.* 2015; 6:913

Finato AC, Fraga-Silva TF, Prati AUC, de Souza Júnior AA, Mazzeu BF, Felipe LG, et al. Crude leaf extracts of Piperaceae species downmodulate inflammatory responses by human monocytes. *PLoS ONE.* 2018. 13(6): e0198682.

Forrester MA, Wassall HJ, Hall LS, Cao H, Wilson HM, Barker RN, et al. Similarities and differences in surface receptor expression by THP-1 monocytes and differentiated macrophages polarized using seven different conditioning regimens. *Cell Immunol.* 2018;332:58–76.

Franco, M., Peracoli, M.T., Soares, A., Montenegro, R., Mendes, R.P., Meira, D.A. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. *Curr Top Med Mycol.* 1993; 5:115–149.

Freeman, L.C., Ting, J.P.-Y. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 2016; 136: 29–38. doi:10.1111/jnc.13217

Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest.* dezembro de 1989;84(6):1780–5.

- Gates MA, Thorkildson P, Kozel TR. Molecular architecture of the *Cryptococcus neoformans* capsule. *Mol Microbiol.* 2004; **52**:13–24.
- Genin M, Clement F, Fattaccioli A, Raes M, Michiels C. M1 and M2 macrophages derived from THP-1 cells differentially modulate the response of cancer cells to etoposide. *BMC Cancer.* 2015; **15**:577.
- Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, Nikzad M. Piperine—The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. *Comp Rev. In Food Sci and Food Saf.* 2017; **16**:124–140.
- Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2012; **10**:112–122.
- Gratchev A, Guillot P, Hakiy N, Politz O, Orfanos CE, Schledzewski K, et al. Alternatively Activated Macrophages Differentially Express Fibronectin and Its Splice Variants and the Extracellular Matrix Protein β IG-H3. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2001; **53**(4):386–92.
- Graversen JH, Svendsen P, Dagnæs-Hansen F, Dal J, Anton G, Etzerodt A, et al. Targeting the Hemoglobin Scavenger receptor CD163 in Macrophages Highly Increases the Anti-inflammatory Potency of Dexamethasone. *Mol Ther.* agosto de 2012; **20**(8):1550–8.
- Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschlager N, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature.* 2009; **459**: 433–436
- Gross, O., Thomas, C.J., Guarda, G., Tschopp, J., (2011). The inflammasome: an integrated view. *Immunol. Rev.* 2011; **243**, 136–151. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01046.x
- Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmacol.* 2001; **56**(9):683–7.
- Guo C, et al. Acapsular *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome. *Microbes Infect* 2014; **16**:845–854.
- Guo, H., Callaway, J.B., Ting, J.P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.* 2015; **21**:677–687. doi:10.1038/nm.3893
- Han Y. Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans*. *Int Immunopharmacol.* 2009; **9**(2):207–11.
- Hise AG, Tomalka J, Ganesan S, Patel K, Hall BA, et al. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans*. *Cell Host Microbe.* 2009; **5**: 487–497.
- Inohara, N., Nuñez, G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; **3**: 371–382. doi:10.1038/nri1086
- Joly S, Ma N, Sadler JJ, Soll DR, Cassel SL, et al. Cutting edge: *Candida albicans* hyphae formation triggers activation of the Nlrp3 inflammasome. *J Immunol.* 2009; **183**: 3578–3581
- Joosten LA, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 β . *Arthritis Rheum.* 2009; **60**:3651–3662.
- Juvenale, M., Del Negro, G.M., Duarte, A.J., Benard, G. Antibody isotypes to a *Paracoccidioides brasiliensis* somatic antigen in sub-acute and chronic form paracoccidioidomycosis. *J. Med. Microbiol.* 2001; **50**:127–134.

- Kankkunen P, Teirila L, Rintahaka J, Alenius H, Wolff H, Matikainen S. (1,3)-beta-glucans activate both dectin-1 and NLRP3 inflammasome in human macrophages. *J Immunol.* 2010; **184**:6335–6342.
- Ketelut-Cameiro N, Silva GK, Rocha FA, Milanezi CM, Cavalcanti-Neto FF, Zamboni DS, Silva JS.(2015) IL-18 triggered by the Nlrp3 inflammasome induces host innate resistance in a pulmonary model of fungal infection. *J Immunol.* 2015 ;194(9):4507-17.
- Kneidl J, Löffler B, Erat MC, Kalinka J, Peters G, Roth J, et al. Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* via binding of specific fibronectin peptides. *Cellular Microbiology.* 2012;14(6):914–36.
- Kumar H, et al. Involvement of the NLRP3 inflammasome in innate and humoral adaptive immune responses to fungal beta-glucan. *J Immunol.* 2009; **183**:8061–8067.
- Kushima, H., Nishijima, C.M., Rodrigues, C.M., Rinaldo, D., Sassá, M.F., Bauab, T.M., Stasi, L.C.D., Carlos, I.Z., Brito, A.R.M.S., Vilegas, W., Hiruma-Lima, C.A., 2009. Davilla elliptica and Davilla nitida: gastroprotective, anti-inflammatory immunomodulatory and anti-Helicobacter pylori action. *J Ethnopharmacol.* 2009; 123:430–438. doi:10.1016/j.jep.2009.03.031
- Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, Porozov YB, Savateeva-Lyubimova TN, Peri F. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines.* 2017 [citado 15 de outubro de 2019];5(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748601/>
- Lago, J.H.G., Tanizaki, T.M., Young, M.C.M., Guimarães, E.F., Kato, M.J. Antifungal piperolides from *Piper malacophyllum* (Prelis) C. DC. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 2005; 16:153–156. doi:10.1590/S0103-50532005000200005
- Lamkanfi M, Malireddi RK, Kanneganti TD. Fungal zymosan and mannan activate the cryopyrin inflammasome. *J Biol Chem.* 2009; **284**:20574–20581.
- Lei G, Chen M, Li H, Niu JL, Wu S. Biofilm from a clinical strain of *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome. *Cell Res.* 2013; 23:965–968
- Lei G, et al. Biofilm from a clinical strain of *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome. *Cell Res.* 2013; **23**:965–968.
- Leu WJ, Chen JC, Guh JH. Extract From *Plectranthus amboinicus* Inhibit Maturation and Release of Interleukin 1 β Through Inhibition of NF- κ B Nuclear Translocation and NLRP3 Inflammasome Activation. *Front Pharmacol.* 2019;10:573. Published 2019 May 28. doi:10.3389/fphar.2019.00573
- López, S.N., Lopes, A.A., Batista, J.M., Flausino, O., Bolzani, V. da S., Kato, M.J., Furlan, M. Geranylation of benzoic acid derivatives by enzymatic extracts from *Piper crassinervium* (Piperaceae). *Bioresour. Technol.* 2010; 101:4251–4260. doi:10.1016/j.biortech.2010.01.041
- Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. *Brasil Med.* 1908; 22:121–124.

- Mamoni, R.L., Blotta, M.H.S.L. Flow-cytometric analysis of cytokine production in human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*. 2006; 35:207–216.
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*. 2004; 25(12):677–86.
- Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 19:11-20.
- Martinon, F., Burns, K., Tschopp, J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*. 2002; 10:417–426.
- Martinon, F., Mayor, A., Tschopp, J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol*. 2009; 27: 229–265. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132715
- Martinon, F., Tschopp, J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol*. 2005; 26:447–454. doi:10.1016/j.it.2005.06.004
- Matute DR, McEwen JG, Puccia R, Montes BA, San-Blas G, Bagagli E, et al. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. *Mol Biol Evol*. 2015; 23(1):65-73.
- McCoy, S.S., Stannard, J., Kahlenberg, J.M. Targeting the inflammasome in rheumatic diseases. *Transl Res*. 2016; 167, 125–137. doi:10.1016/j.trsl.2015.06.006
- McFadden DC, Casadevall A. Capsule and melanin synthesis in *Cryptococcus neoformans*. *Med Mycol*. 2001; 39(Suppl 1):19–30.
- Medzhitov, R., Janeway, C.A. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002; 296, 298–300. doi:10.1126/science.1068883
- Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 2017; 22:224e82.
- Michelin, D.C., Iha, S.M., Rinaldo, D., Sannomiya, M., Santos, L.C., Vilegas, W., Salgado, H.R.N., 2005. Antimicrobial activity of *Davilla elliptica* St. Hill (Dilleniaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2005; 15:209–211. doi:10.1590/S0102-695X2005000300008
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(4):673–751.
- Montellano, B. de. Empirical Aztec medicine. *Science*. 1975; 188:15-220. doi:10.1126/science.1090996
- Moraes J de, Nascimento C, Lopes POMV, Nakano E, Yamaguchi LF, Kato MJ, et al. *Schistosoma mansoni*: In vitro schistosomicidal activity of pipartine. *Experimental Parasitology*. 1^o de fevereiro de 2011; 127(2):357–64.
- Moraes J, Nascimento C, Lopes POMV, Nakano E, Yamaguchi LF, Kato MJ, et al. *Schistosoma mansoni*: In vitro schistosomicidal activity of pipartine. *Exper. Paras*. 2011; 127(2):357-364.
- Moreira F, Riul T, Moreira M, Pilon A, Dias-Barufi M, Araújo M, et al. Leishmanicidal Effects of

- Piperlongumine (Piplartine) and Its Putative Metabolites. *Planta Medica*. 2018; doi:10.1055/a-0614-2680
- Morelle W, Bernard M, Debeaupuis JP, Buitrago M, Tabouret M, Latge JP. Galactomannoproteins of *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005; 4:1308–1316.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(12):958–69.
- Mota, N.G., Peraçoli, M.T., Mendes, R.P., Gat ass, C.R., Marques, S.A., Soares, A.M., Izatto, I.C., Rezkallah-Iwasso, M.T.(1988). Mononuclear cell subsets in patients with different clinical forms of paracoccidioidomycosis. *J. Med. Vet. Mycol*. 1988; 26:105–111.
- Mota, N.G., Rezkallah-Iwasso, M.T., Peraçoli, M.T., Audi, R.C., Mendes, R.P., Marcondes, J., Marques, S.A., Dillon, N.L., Franco, M.F. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1985; 79:765–772.
- Muñoz JF, Farrer RA, Desjardins CA, Gallo JE, Sykes S, Sakthikumar S, et al. Genome diversity, recombination, and virulence across the major lineages of *Paracoccidioides*. *mSphere*. 2016; 1(5):e00213-16.
- Navickiene HM, Alécio AC, Kato MJ, Bolzani VD, Young MC, Cavalheiro AJ, et al. Antifungal amides from *Piper hispidum* and *Piper tuberculatum*. *Phytochemistry*. 2000; 55(6):621–6.
- Navickiene HMD, Bolzani V da S, Kato MJ, Pereira AMS, Bertoni BW, França SC, et al. Quantitative determination of anti-fungal and insecticide amides in adult plants, plantlets and callus from *Piper tuberculatum* by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochem Anal*. 2003;14(5):281–4.
- Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler LM. The Role of TLR2 in Infection and Immunity. *Front Immunol*. 2012 [citado 15 de outubro de 2019];3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342043/>
- Park M-J, Lee D-E, Shim MK, Jang EH, Lee JK, Jeong SY. Piperlongumine inhibits TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition by modulating the expression of E-cadherin, Snail1, and Twist1. *European Journal of Pharmacology*. 2017. Doi: 10.1016.
- Pedriali, AC. Síntese química de derivados hidrossolúveis da rutina: determinação de suas propriedades físico-químicas e avaliação de suas atividades antioxidantes [Dissertação de Mestrado]. [Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Tecnologia Bioquímica-Farmacêutica]: Universidade de São Paulo; 2005.
- Pereira AP, Ferreira ICFR, Marcelino F, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, et al. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules*. 26 de maio de 2007;12(5):1153–62.
- Ramm GA, Nair VG, Bridle KR, Shepherd RW, Crawford DHG. Contribution of Hepatic Parenchymal and Nonparenchymal Cells to Hepatic Fibrogenesis in Biliary Atresia. *Am J Pathol*. agosto de 1998;153(2):527–35.
- Rapado LN, Pinheiro A de S, Lopes PO de MV, Fokoue HH, Scotti MT, Marques JV, et al.

Schistosomiasis Control Using Piplartine against *Biomphalaria glabrata* at Different Developmental Stages. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 6 de junho de 2013 [citado 15 de outubro de 2019];7(6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675008/>

Rinaldo, D., Silva, M.A., Rodrigues, C.M., Calvo, T.R., Sannomiya, M., Santos, L.C. dos, Vilegas, W., Kushima, H., Hiruma-Lima, C.A., Brito, A.R.M. de S. Preparative separation of flavonoids from the medicinal plant *Davilla elliptica* St. Hill. By high-speed counter-current chromatography. *Química Nova*. 2006; 29:947–949. doi:10.1590/S0100-40422006000500011

Rodrigues, C.M., 2007. Caracterização quali e quantitativa de metabólitos secundários em extratos vegetais. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho,” Araraquara.

Rodrigues, C.M., Rinaldo, D., Sannomiya, M., dos Santos, L.C., Montoro, P., Piacente, S., Pizza, C., Vilegas, W. High-performance liquid chromatographic separation and identification of polyphenolic compounds from the infusion of *Davilla elliptica* St. Hill. *Phytochem Anal*. 2008; 19:17–24. doi:10.1002/pca.1008

Said-Sadier N, Padilla E, Langsley G, Ojcius DM (2010) *Aspergillus fumigatus* stimulates the NLRP3 inflammasome through a pathway requiring ROS production and the Syk tyrosine kinase. *PLoS one* 5: e10008.

Savva A, Roger T. Targeting toll-like receptors: promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases. *Front Immunol*. 2013; 4:387.

Schett, G., Dayer, J.-M., Manger, B., (2016). Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12:14–24. doi:10.1038/nrrheum.2016.166

Shiratori H, Feinweber C, Luckhardt S, Linke B, Resch E, Geisslinger G, et al. THP-1 and human peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages differ in their capacity to polarize in vitro. *Molecular Immunology*. 2017; 88:58–68.

Spiller KL, Wrona EA, Romero-Torres S, Pallotta I, Graney PL, Witherell CE, et al. Differential gene expression in human, murine, and cell line-derived macrophages upon polarization. *Experimental Cell Research*. 2016; 347(1):1–13.

Stasi, L.C. di, 2002. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica, 2a. ed., e ampliada. ed. Editora UNESP, São Paulo, SP

Stossi F, Madak-Erdoğan Z, Katzenellenbogen BS. Macrophage-elicited loss of estrogen receptor- α in breast cancer cells via involvement of MAPK and c-Jun at the ESR1 genomic locus. *Oncogene*. 2012;31(14):1825–34.

Takizawa R, Pawankar R, Yamagishi S, Takenaka H, Yagi T. Increased expression of HLA-DR and CD86 in nasal epithelial cells in allergic rhinitis: antigen presentation to T cells and up-regulation by diesel exhaust particles. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(3):420–33.

Tavares AH, Magalhaes KG, Almeida RD, Correa R, Burgel PH, Bocca AL. NLRP3 inflammasome activation by *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2595.

Tedesco S, De Majo F, Kim J, Trenti A, Trevisi L, Fadini GP, et al. Convenience versus Biological

Significance: Are PMA-Differentiated THP-1 Cells a Reliable Substitute for Blood-Derived Macrophages When Studying in Vitro Polarization? *Front Pharmacol.* 2018; 9:71.

Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MSS. Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathog.* 2014;

Tschopp, J., Martinon, F., Burns, K.. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4, 95–104. doi:10.1038/nm1019

Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen Paracoccidioides. *Fungal Genet Biol.* 2017; 106:9–25.

Unander, D.W., Webster, G.L., Blumberg, B.S. Usage and bioassays in Phyllanthus (Euphorbiaceae). IV. Clustering of antiviral uses and other effects. *J Ethnopharmacol.* 1995; 45:1–18

van de Veerdonk FL, et al. The inflammasome drives protective Th1 and Th17 cellular responses in disseminated candidiasis. *Eur J Immunol.* 2011; 41:2260–2268.

van de Veerdonk, F.L., Netea, M.G., Dinarello, C.A., Joosten, L.A.B., (2011). Inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol.* 2011; 32:110–116. doi:10.1016/j.it.2011.01.003

Vasques da Silva R, Debonsi Navickiene HM, Kato MJ, Bolzani V da S, Méda CI, Young MCM, et al. Antifungal amides from Piper arboreum and Pipertuberculatum. *Phytochemistry.* 2002; 59(5):521–7.

Venturini J, Cavalcante R, de Assis Golim M, Marchetti C, de Azevedo P, Amorim BC. Phenotypic and functional evaluations of peripheral blood monocytes from chronic-form paracoccidioidomycosis patients before and after treatment. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:552

Vizzotto M, Krolow ACR, Weber GEB. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. Pelotas: Embrapa Clima Temperado. ISSN 1516-8840, documento 316. 2010

Volp ACP, Alfenas R de CG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2008; 52(3):537–49.

Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(3):245–57.

Yamaguchi, L.F., Lago, J.H.G., Tanizaki, T.M., Mascio, P.D., Kato, M.J., 2006. Antioxidant activity of prenylated hydroquinone and benzoic acid derivatives from *Piper crassinervium* Kunth. *Phytochemistry.* 2006; 67:1838–1843. doi:10.1016/j.phytochem.2006.03.001

Ying X, Chen X, Cheng S, Shen Y, Peng L, Xu HZ. Piperine inhibits IL- β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte. *Int Immunopharmacol.* 2013; 17(2):293–299. doi:10.1016/j.intimp.2013.06.025