

UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**Efeito Anti-Inflamatório, Analgésico e Antigenotóxico do
Extrato Hidroalcoólico de *Solanum melongena* em
Camundongos**

Autora: Adriana Galvão Sabioni Ribas

Orientadora: Profa. Dra. Susana Elisa Moreno

Co-orientador: Prof. Dr. Cristiano Marcelo Espínola Carvalho

Co-orientadora: Profa. Dra. Jannaina Velasques da Costa Pinto

Campo Grande
Mato Grosso do Sul
Agosto-2018

UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**Efeito Anti-Inflamatório, Analgésico e Antigenotóxico do
Extrato Hidroalcoólico de *Solanum melongena* em
Camundongos**

Autora: Adriana Galvão Sabioni Ribas

Orientadora: Profa. Dra. Susana Elisa Moreno

Co-orientador: Prof. Dr. Cristiano Marcelo Espínola Carvalho

Co-orientadora: Profa. Dra. Jannaina Velasques da Costa Pinto

"Dissertação apresentada, como parte das exigências para obtenção do título de MESTRE EM BIOTECNOLOGIA, no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Católica Dom Bosco - Área de concentração: "Biotecnologia Aplicada à Saúde"

Campo Grande
Mato Grosso do Sul
Agosto-2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Universidade Católica Dom Bosco – UCDB, Campo Grande, MS, Brasil)

R482e Ribas, Adriana Galvão Sabioni

Efeito anti-inflamatório, analgésico e antigenotóxico do extrato hidroalcoólico de solanum melongena em camundongos / Adriana Galvão Sabioni Ribas; orientadora Susana Elisa Moreno; coorientação Cristiano Marcelo Espínola Carvalho; Jannaina Velasques da Costa Pinto.-- 2018.
64 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2018

1. Berinjela - Efeito fisiológico - Avaliação. 2. Analgesia. 3. Biotecnologia
4. Genotoxicidade. I. Moreno, Susana Elisa. II. Carvalho, Cristiano Marcelo Espindola. III. Pinto, Jannaína Velasques da Costa. IV. Título.

CDD: 664.07

**Efeito Anti-inflamatório, Analgésico e Anti-genotóxico do Extrato
Hidroalcoólico de *Solanum melongena* em Camundongos**

Autora: Adriana Galvão Sabioni Ribas

Orientadora: Profa. Dra. Susana Elisa Moreno

Coorientador: Prof. Dr. Cristiano Marcelo Espínola Carvalho

Coorientadora: Profa. Dra. Jannaina Velasques da Costa Pinto

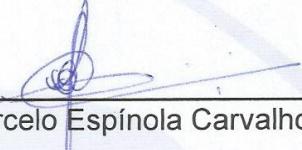
TITULAÇÃO: Mestre em Biotecnologia

Área de concentração: Biotecnologia.

APROVADA em 30 de agosto de 2018.



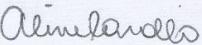
Profa. Dra. Susana Elisa Moreno - UCDB



Prof. Dr. Cristiano Marcelo Espínola Carvalho - UCDB



Profa. Dra. Maria Claudia da Silva - UCDB



Profa. Dra. Aline Regina Hellmann Carollo - UFMS

“Acaso se ensinará ciência a Deus, a Ele que julga os excelsos?”

Jó 21:22 – Bíblia Sagrada.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos por Deus que me concedeu a graça da vida, saúde e sabedoria nessa longa caminhada e por ter colocado pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais, certamente eu não teria dado conta de chegar até aqui!

Agradeço aos meus pais, pelo apoio e torcida para que eu conseguisse chegar até o fim desta fase de estudo. Agradeço ao meu esposo Fernando que não mediu esforços para que eu pudesse com tranquilidade me ausentar e me dedicar a esta fase acadêmica e claro ao patrocínio até que a bolsa de estudos chegasse. Às minhas filhas Sarah e Fernanda que seguiram firmes e parceiras enquanto eu precisava ler e escrever ao invés de realizar os afazeres e cuidados que cabem as mães, e claro que também sou especialmente grata a minha mãe que me apoiou incondicionalmente, fazendo renúncias e sacrifícios que só as mães são capazes de fazer. Não poderia deixar de ser grata ao Professor Paulo Goulart, quem me indicou o programa e me apresentou àquela que me orientaria nessa caminhada de realização. Obrigada Professor Paulo por me impulsionar!

Agradeço as minhas professoras, primeiro a minha querida, incomparável e inigualável professora Dra. Susana Elisa Moreno que me recebeu de forma muito acolhedora no programa, me incentivando à pesquisa e dividindo comigo sua experiência e conhecimento, além do carinho e compreensão durante um período difícil e de perdas pessoais. Amo sua vida Prô!. A professora Dra. Jannaina Velasques que prontamente aceitou co-orientar minha pesquisa. Também agradeço

a Flavia Moreno, Danieli Fernanda Buccini, Aline da Rosa Gonçalves (amiga pessoal de mãos habilidosas) e Suellen Rolon que me auxiliaram não apenas nas atividades laboratoriais, mas também nos momentos de desespero. Meninas vocês são incríveis! Não teria chegado até aqui sem este apoio! E a todos os estagiários do laboratório de Farmacologia e Mutagênese, muito obrigada.

Não poderia deixar de reconhecer aqui e agradecer a Clarice Cassol e André Moretti, meus diretores que sempre que eu solicitava socorro e necessidade de me ausentar me apoiavam e me ajudavam. As amigas e colegas de trabalho Gracy Kelly dos Santos, Jania Cruz de Oliveira, Helen Rose Garcia e Josiane Brito por me compreenderem nos momentos de ausência e loucura por estar com prazos apertados, onde supriram minha falta e me ajudaram no serviço do dia a dia. Levarei vocês comigo para sempre! Claro que não posso deixar de citar e agradecer imensamente ao amigo e colega de trabalho Weverton Ramires por todos os socorros que me prestou, porque uma coisa é certa: o computador sempre “enguiça” nas horas mais cruciais!! Obrigada!!!

Agradeço a minha amiga/irmã Jaqueline Gonçalves Larrea Figueiredo, que mesmo a distância torceu, orou e me incentivou. Obrigada querida amiga por sempre me impulsionar a escrever e pesquisar!

A Silvia da Cruz, obrigada por “quebrar tantos galhos” e sempre me atender com simpatia e carinho. Você faz toda a diferença dentro do Programa.

A Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), por me proporcionar a busca pelo conhecimento científico e suporte para a realização deste projeto. Gratidão a Professora Claudia A. L. Cardoso, da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), pela colaboração na análise fitoquímica do extrato.

A FUNDECT e CAPES pelo incentivo financeiro que mesmo em meio ao cenário político brasileiro caótico, continuam a incentivar e subsidiar as pesquisas.

BIOGRAFIA DA AUTORA

Adriana Galvão Sabioni Ribas, filha de Odair Willian Sabioni (*in memorian*) e Mara Odete Galvão Ribas, nasceu em Lins, São Paulo em 16 de Agosto de 1981. Casada com Fernando Cesar dos Santos Ribas e mãe de duas filhas, Sarah e Fernanda. Concluiu a graduação em Ciências Biológicas pela Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal - UNIDERP no ano de 2002. Pós-graduada em Saúde Pública e Ação Comunitária pela Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal - UNIDERP no ano de 2004. Atualmente mestre em Biotecnologia pela Universidade Católica Dom Bosco, UCDB.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	3
2.1 Gênero <i>Solanum</i>	3
2.1.1 <i>Solanum melongena</i> (Berinjela).....	3
2.1.2 Propriedades Químicas da Berinjela.....	5
2.2 Inflamação	6
2.3 Fisiopatologia da Dor	14
2.4 Genotoxicidade.....	19
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4. MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 Preparações do Extrato	23
4.2 Fracionamento do Extrato Hidroalcoólico de <i>S. melongena</i>	23
4.2.1 Análise de HPLC	23
4.2.2 Conteúdo de compostos fenólicos	24
4.2.3 Flavonoides Totais.....	24
4.2.4 Taninos	24
4.3 Animais Experimentais	25
4.4 Grupos Experimentais e Tratamentos	25
4.5 Avaliação da Migração de Neutrófilos para a Cavidade Peritoneal dos Camundongos	26
4.5.1 Contagem total	27
4.5.2 Contagem diferencial	27
4.6 Avaliação da Atividade anti-inflamatória por meio do Teste do Edema de Pata em Camundongos	27
4.7 Avaliação do Potencial Analgésico por meio de Contorções Abdominais Induzidas por Ácido Acético.....	28

4.8 Avaliação do Potencial Analgésico por meio da Formalina	29
4.9 Teste de Micronúcleos.....	30
4.10 Análise Estatística	31
5. RESULTADOS	32
6. DISCUSSÃO	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS.....	50

LISTA DE FIGURAS/TABELAS

Figura/Tabela	Página
Figura 1: Características Físicas dos Frutos da Berinjela	04
Figura 2: Representação Macro e Microscópica do Processo inflamatório, desenvolvido na forma de cascata e seus eventos celulares	07
Figura 3: Representação dos eventos moleculares envolvidos na adesão e transmigração de neutrófilos	10
Figura 4: Etapas da Resolução	13
Figura 5: Processos da Nocicepção	17
Figura 6: Esquema da Avaliação da Atividade Anti-inflamatória por meio do Teste de Edema de Pata	28
Figura 7: Esquema do teste de Avaliação do Potencial Analgésico por meio de Contorções Abdominais Induzidas por Ácido Acético	29
Figura 8: Esquema do teste de Avaliação do Potencial Analgésico por meio da Formalina	30
Figura 9: Pico Máximo para cada um dos Compostos em Relação à Retenção ao Tempo em Minutos	33
Figura 10: Avaliação da Migração de Neutrófilos para a Cavidade Peritoneal de Camundongos	34
Figura 11: Avaliação do Efeito do Extrato <i>S. melongena</i> sobre o Edema de Pata em Camundongos	35
Figura 12: Avaliação do Potencial Analgésico do Extrato de <i>S. melongena</i> por meio de Contorções Abdominais induzidas por Ácido Acético	36
Figura 13: Avaliação do Efeito Antinociceptivo do Extrato de <i>S. melongena</i> por meio do Teste de Lambidas induzidas por Formalina em Camundongos	37
Figura 14: Efeito Antimutagênico do Extrato Hidroalcoólico de <i>S. melongena</i> por meio do Teste de Micronúcleos	
Tabela 1: Minerais e Quantidade em Grama Presente em 100g de Berinjela	05
Tabela 2: Definições Concernentes a Dor e suas Formas de Percepção	16

Tabela 3: Distribuição dos Grupos Controles e Tratamentos	26
Tabela 4: Distribuição dos Grupos e Tratamentos para Avaliação do Efeito Analgésico do Extrato de <i>S. melongena</i>	29
Tabela 5: Distribuição dos Grupos e Tratamentos para Avaliação de Micronúcleos em Eritrócitos.	31
Tabela 6: Composição Química de Extratos de <i>S. melongena</i>	32
Tabela 7: Detecção dos Padrões para o Extrato de Berinjela	33
Tabela 8: Valores Médios dos Compostos Fenólicos Totais e Flavonoides	40

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
± -	Mais ou Menos
A1	Anexina 1
A₂	Anexina 2
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACN	Acetonitrila
AINEs	Anti-inflamatórios não Esteroides
ANOVA	Análise de Variância
C5a	Anafilatoxina 5a
CCL2	Ligante 2 de Quimiocina
CCL3	Ligante 3 de Quimiocina
CD11a	Complemento 11a
CD11b	Complemento 11b
CD18	Complemento 18
CD-34	Cluster de Diferenciação (molécula presente na superfície de determinadas células)
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
COX-1	Cicloxygenase 1
COX-2	Cicloxygenase 2
CXCL5	Quimiocina 5
d.C	depois de Cristo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E,P-SELECTINA	Proteína de Adesão
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
ESL-1	Ligante da E-Selectina 1
FPR1	Receptor de Peptídeo Formil 1
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3

G4	Grupo 4
G5	Grupo 5
G-CSF	Fator Estimulante de Colônia
GMCSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e Macrófago
GPCR	Receptor Acolplado a Proteína G
h	Horas
H₂O₂	Peróxido de Hidrogênio
ha	Hectare
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
i.p	Intraperitoneal
ICAM-1	Molécula de Adesão Intracelular 1
IFN-γ	Interferon gama
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina-17
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
Kg	Quilograma
LFA 1	Antígeno 1 Associado a Função Linfocitária
LOX	Lipoxigenase
LTB4	Leucotrieno B4
M1	Macrófago de Classe 1
M2	Macrófago de Classe 2
Mac-1	Complemento de macrófagos
MN	Micronúcleos
MRE	Macrófago de Resolução
NDPH	fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida
NF-κβ	Fator Nuclear Kappa Beta
nm	Nanômetro
nº	Número
O₂⁻	Íons de Oxigênio
PAF	Fator de Agregação Plaquetária
PG	Prostaglandina

PGE-2	Prostaglandina E2
PGI-2	Prostaciclina
pH	Potencial Hidrogeniônico
ppm	Parte por Milhão
PRR	Receptor de Reconhecimento Padrão
PSGL-1	Glicoproteína Ligante da P-selectina-1
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS ou ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
s.p	Sub Plantar
TFA	Ácido Trifluoroacético
TGF	Fator Transformador de Crescimento
TG-β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TLR	Receptor do Tipo Toll
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
v	Volume

RESUMO

A literatura é provida de muitos estudos acerca dos efeitos da *Solanum melongena* (berinjela) enfocando prioritariamente sobre as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total e frações lipídicas. Muitos dos compostos presentes no gênero *Solanum* e em especial na *Solanum melongena*, como os flavonoides, alcaloides, taninos, esteróis e outros, são providos de um grande espectro de efeitos biológicos, com destaque a ação antioxidante, antimutagênica, analgésica e anti-inflamatória. Entretanto não há estudos que demonstrem de forma inequívoca os efeitos da berinjela roxa sobre a resposta inflamatória e comprovem sua ação analgésica e antigenotóxica. Nesse contexto, a elucidação dos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos podem corroborar com o uso da *S. melongena*, com potencial na prevenção de doenças inflamatórias e aquelas associadas à algesia e genotoxicidade. O presente trabalho avaliou a atividade anti-inflamatória, analgésica e mutagênica da solução hidroalcoólica de *Solanum melongena* em modelo de migração de neutrófilos para a cavidade abdominal de camundongos machos e fêmeas da linhagem *Balb-C* (CEUA 05/2016) e teste do edema de pata. Também foi investigado o potencial analgésico do extrato por meio de contorções abdominais induzidas por ácido acético e teste de formalina e o teste de genotoxicidade por contagem de micrônucleos na linhagem *Swiss*. Os resultados obtidos demonstram a capacidade de inibição da migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal de camundongos em cerca de 70%, diminuição expressiva do edema de pata (aproximadamente 80% menor) e ação antinociceptiva com diminuição/inibição no número de contorções promovidas pelo ácido acético em torno de 70%, resultado este semelhante ao obtido tratado com AAS, bem como redução da dor inflamatória no teste da formalina, diminuindo em 50% a resposta dolorosa na fase 2 do teste. Ainda foi possível observar a redução do número de hemácias normo e policromáticas micronucleadas (50% e 90% respectivamente) quando comparado com o grupo que recebeu apenas a colchicina, no teste de micronúcleos. Desta forma, demonstramos que o extrato é provido de efeito anti-inflamatório, analgésico e antigenotóxico e que estes parecem correlacionar-se com o perfil farmacognóstico do extrato, composto majoritariamente por compostos fenólicos, flavonóides e taninos.

Palavras-chaves:

1. Inflamação
2. Berinjela
3. Nutracêutico
4. Analgesia
5. Genotoxicidade
6. Dor

ABSTRACT

The literature is provided with many studies on the effects of *Solanum melongena* (eggplant) focusing primarily on plasma concentrations of triglycerides, total cholesterol and lipid fractions. Many of the compounds present in the genus *Solanum* and especially in *Solanum melongena*, such as flavonoids, alkaloids, tannins, sterols and others, have a wide spectrum of biological effects, especially antioxidant, antimutagenic, analgesic and anti-inflammatory action. However, there are no studies that demonstrate unequivocally the effects of the purple eggplant on the inflammatory response and prove its analgesic and antigenotoxic action. In this context, the elucidation of the anti-inflammatory and analgesic effects may corroborate with the use of *S. melongena*, with potential in the prevention of inflammatory diseases and those associated with algesia and genotoxicity. The present study evaluated the anti-inflammatory, analgesic and mutagenic activity of the *Solanum melongena* hydroalcoholic solution in the model of neutrophil migration to the abdominal cavity of male and female mice of the *Balb-C* line (CEUA 05/2016) and the edema test of paw. It was also investigated the analgesic potential of the extract by means of abdominal writhings induced by acetic acid and formalin test and the genotoxicity test by counting of micronuclei in the Swiss line. The results obtained demonstrate the ability to inhibit the migration of neutrophils into the peritoneal cavity of mice by approximately 70%, significant reduction of paw edema (approximately 80% less) and antinociceptive action with decrease / inhibition in the number of contortions promoted by the acid acetic acid around 70%, a result similar to that obtained with AAS, as well as reduction of inflammatory pain in the formalin test, reducing the pain response in stage 2 of the test by 50%. It was also possible to observe a reduction in the number of normal and polychromatic micronucleated erythrocytes (50% and 90%, respectively) when compared to the group receiving only colchicine in the micronucleus test. In this way, we demonstrated that the extract is provided with anti-inflammatory, analgesic and antigenotoxic effect and that these seem to correlate with the pharmacognostic profile of the extract, composed mainly of phenolic compounds, flavonoids and tannins.

Key-words:

1. Inflammation
2. Eggplant
3. Nutraceutical
4. Analgesia
5. Genotoxicity
6. Pain

INTRODUÇÃO

A literatura é provida de muitos estudos acerca dos efeitos da *Solanum melongena* (berinjela) enfocando prioritariamente os seus efeitos sobre as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total e frações lipídicas (Guimarães *et al.*, 2000; Cherem *et al.*, 2007; Niño-Medina *et al.*, 2017). O grande número de constituintes químicos da berinjela sugere que outras propriedades farmacológicas possam ser atribuídas ao fruto e às folhas desse vegetal. Muitos dos compostos presentes no gênero *Solanum* e em especial na *Solanum melongena*, como os flavonoides, alcaloides, taninos, esteróis e outros são providos de um grande espectro de efeitos biológicos, com destaque a ação antioxidante, antimutagênica e anti-inflamatória (Jenkins *et al.*, 2005; Fu *et al.*, 2011; Friedman, 2015).

Nesse processo, é importante reconhecer que todo estudo de atividades farmacológicas das plantas vem antecedido pela seleção de espécies com base no conhecimento etnobotânico, um grande responsável por mediar os variados discursos entre os povos tradicionais e a natureza, e também por documentar o uso das plantas e sua aplicação potencial. É irrefutável que, por sua biodiversidade vegetal, o Brasil possui grande tradição no emprego das plantas para tratamento de enfermidades (Kinupp e Barros, 2008).

Além da capacidade curativa dos produtos naturais terem promovido inovações na formulação de medicamentos, percebe-se um novo mercado potencial emergindo. Na última década, o desenvolvimento econômico, aliado ao aumento significativo na qualidade de vida dos consumidores, influenciou positivamente a busca por alimentos naturais, saudáveis e de reconhecida característica nutracêutica. O termo ‘nutracêutico’ foi cunhado em 1989 pela Fundação para Inovações em Medicina (Nova York, EUA), através da combinação das palavras ‘nutrição’ e ‘farmacêutico’, nomeando assim uma área crescente dentro da pesquisa biomédica. Em sua origem, produtos nutracêuticos são substâncias bioativas

isoladas ou purificadas a partir de alimentos de comprovada atividade preventiva ou de tratamento contra doenças crônicas e degenerativas, graças aos benefícios fisiológicos e metabólicos sobre o sistema imunológico (Andlauer e Fürst, 2002).

Entretanto não há estudos que demonstrem de forma inequívoca os efeitos do extrato hidroalcoólico 70% da berinjela roxa (mais comum no Brasil) sobre a resposta inflamatória e que comprovem sua ação analgésica e antigenotóxica. Nesse contexto, justifica-se a elucidação dos efeitos anti-inflamatórios, antimutagênicos e analgésicos que podem corroborar com o uso da *S. melongena* como um alimento nutracêutico ou como fitoterápico com potencial na prevenção de doenças inflamatórias e aquelas associadas a quebras no DNA, como o câncer.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Gênero *Solanum*

Solanum é um dos mais importantes gêneros da família *Solanaceae*, estando entre os mais numerosos do mundo em quantidade de espécies habitando sistemas ecológicos estabelecidos pelas regiões tropicais e subtropicais do mundo e tendo a América do Sul como centro de diversidade e distribuição (Da Silva *et al.*, 2003). A Família *Solanaceae* está representada por cerca de 150 gêneros e 3.000 espécies. Possui distribuição cosmopolita estando concentrada na região neotropical. No Brasil ocorrem 32 gêneros e 350 espécies entre herbáceas, arbustivas e arbóreas (Joseph *et al.*, 2008; Souza e Lorenzi, 2008), particularmente, na região Nordeste, onde são catalogadas quase que a totalidade das espécies existentes no Brasil (Pinto *et al.*, 2011).

O gênero *Solanum* destaca-se pela capacidade de biossintetizar esteroides e alcaloides, livres ou na forma de heterosídeos, como também metabólitos secundários estruturalmente diversificados e complexos (Pinto *et al.*, 2011). Tais metabólitos são responsáveis pela resistência natural de espécies vegetais em seu ecossistema, como a função de defesa contra predadores ou atrair agentes polinizadores, mas, também são de interesse terapêutico, visto que apresentam um grande leque de atividades biológicas, como ação antitumoral, anti-inflamatória e antiulcerogênica (Costa *et al.*, 2005; Friedman *et al.*, 2005; Jainu e Devi, 2006; Jarald *et al.*, 2008).

2.1.1 *Solanum melongena* (Berinjela)

A berinjela, botanicamente *Solanum melongena*, pertence à família *Solanaceae*, assim como o tomate, pimenta, pimentão, batata e jiló (Barth e Duarte, 2008; Joseph *et al.*, 2008).

Quanto às características botânicas, a planta apresenta porte arbustivo, com caule do tipo semilenhoso, ereto ou prostrado, podendo atingir 0,5 a 1,8 m de altura. Os frutos são grandes, pendentes, do tipo baga, de formato variável (oval, oblongo, redondo, oblongo-alongado, alongado etc.), normalmente brilhante, de coloração branca, rosada, zebrina, amarela, púrpura ou preta (Figura 1). No Brasil, o tipo mais comum é a berinjela de formato oblongo, de coloração roxa escura brilhante e pedúnculo verde, conforme demonstrado na Figura 1 (Barth e Duarte, 2008). A área plantada no Brasil perfaz um pouco mais de 1.500 ha e está havendo um crescente aumento no consumo desta hortaliça, motivada pela procura por parte dos consumidores de produtos mais saudáveis e com propriedades medicinais (Antonini *et al.*, 2002; Lima *et al.*, 2015).



Figura 1. Características físicas dos frutos da berinjela.

Fonte: Imagens Google. Disponível em: <<http://www.eucomosim.com/receitas/tudo-sobre-berinjela-historias-tipos-receita-variedades-diferentes-cores/>>.

2.1.2 Propriedades Químicas da Berinjela

O fruto de berinjela é fonte de sais minerais e vitaminas e seu valor nutricional total pode ser comparado ao do tomate. Análises têm mostrado que o peso fresco dos frutos apresenta a seguinte composição: 96,3% de água e 1,9% de fibras. Em 100g de berinjela crua encontram-se inúmeros minerais, conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 1. Minerais e quantidade em grama presente em 100g de berinjela

Cobre	1,1 mg
Enxofre	100 mg
Magnésio	90 mg
Manganês	3,8 mg
Zinco	2,7 mg
Potássio	112,7 mg
Sódio	38,2 mg
Cálcio	17 mg
Ferro	0,4 mg
Fósforo	29 mg
Ácido Ascórbico	1,2 mg
Riboflavina	45 µg
Tiamina	60 µg
Retinol	5 µg
Niacina	0,6 µg

(Ribeiro, 2007).

Foi demonstrado que substâncias responsáveis pelo pigmento da berinjela (antocianinas e pro-antocianinas) possuem capacidade de inibição na produção de radicais livres, bem como de quelar metais tóxicos, tais como cádmio e cromo (Netzel *et al.*, 2001; Ribeiro, 2007). Tanto a principal antocianina (*nasunin*), como a sua aglicona (delfinidina) são flavonoides presentes na berinjela. Já as pro-antocianinas são polímeros de flavonoides (Cherem *et al.*, 2007). Estes flavonoides isolados de *S. melongena* mostraram atividade antioxidante potente associado à elevação dos níveis de glutationa e aumento da atividade da enzima catalase (Maria Da Conceição *et al.*, 2006).

Também, vários flavonoides, glicosídeos e agliconas foram descritos como possuindo potente atividade anti-inflamatória. Pourmotabbed *et al.* (2010) ,

sugeriram que alguns flavonoides são capazes de bloquear tanto a enzima cicloxigenase quanto a lipoxigenase da cascata do ácido araquidônico, inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, que são mediadores centrais na gênese do processo inflamatório. Por outro lado, os taninos presentes na berinjela foram pouco explorados, principalmente quanto a sua ação anti-inflamatória (Umamageswari e Maniyar, 2015).

Salerno *et al.* (2014), demonstrou que flavonoides presentes no extrato hidroetanólico da casca do fruto de *S. melongena* são providos de propriedades antioxidantes. Os polifenóis também tem recebido uma grande atenção devido às suas acentuadas propriedades antioxidantes (Hung *et al.*, 2004). Muitos dos efeitos farmacológicos do extrato do fruto da *S. melongena* tem sido associados ao alto conteúdo desses compostos, tanto na polpa quanto na casca (Salerno *et al.*, 2014). Os polifenóis também estão associados a outras propriedades farmacológicas como hepatoprotetora (Akanitapichat *et al.*, 2010), anti-inflamatória, hipolipidêmicos e antitumoral (Salerno *et al.*, 2014).

2.2 Inflamação

A inflamação é uma das manifestações mais comuns de muitas doenças que afigem milhões de pessoas em todo o mundo (Raghav *et al.*, 2006). Embora já existam medicamentos utilizados para aliviar essas manifestações, praticantes da medicina tradicional, principalmente os países em desenvolvimento têm usado plantas com potencial medicinal para tratar várias doenças, incluindo a dor e a inflamação (Formulary, 2010).

A inflamação é uma reação protetora normal à lesão tecidual causada por traumas físicos, químicos nocivos ou infecções. A resposta inflamatória é um evento espacialmente e temporalmente orquestrado em que as células e mediadores químicos atuam para neutralizar e eliminar os estímulos nocivos para permitir a manutenção da homeostase (Cotran *et al.*, 1999; Medzhitov, 2010). O processo pode evoluir para a cura, com o desaparecimento dos sinais da inflamação, ou evoluir para cronificação e danos teciduais. Desse modo a inflamação exacerbada pode resultar na patogênese e progressão de muitas das doenças inflamatórias,

incluindo asma, aterosclerose, artrite reumatoide, esclerose múltipla, rinite e a lesão de isquemia-reperfusão, dentre outras (Alessandri *et al.*, 2013).

Macroscopicamente a reação inflamatória é reconhecida pelos sinais cardinais, sendo os quatro primeiros descritos por Cornelius Celsus no primeiro século d.C., a saber: o calor, rubor, o tumor (edema), a dor e perda de função (Cotran *et al.*, 1999; Lawrence *et al.*, 2002).

O processo inflamatório se desenvolve na forma de cascata, iniciando com uma resposta vascular caracterizada por hiperemia e aumento da permeabilidade vascular. Nesta fase inicial, alterações no endotélio vascular são prontamente detectáveis com consequente exsudação de proteínas plasmáticas e fluido a partir do sangue para o tecido. Esses fenômenos iniciais favorecem a ocorrência dos eventos celulares da inflamação, caracterizados pela migração de leucócitos da circulação para o tecido (Figura 2) (Cotran *et al.*, 1999; Lawrence *et al.*, 2002).

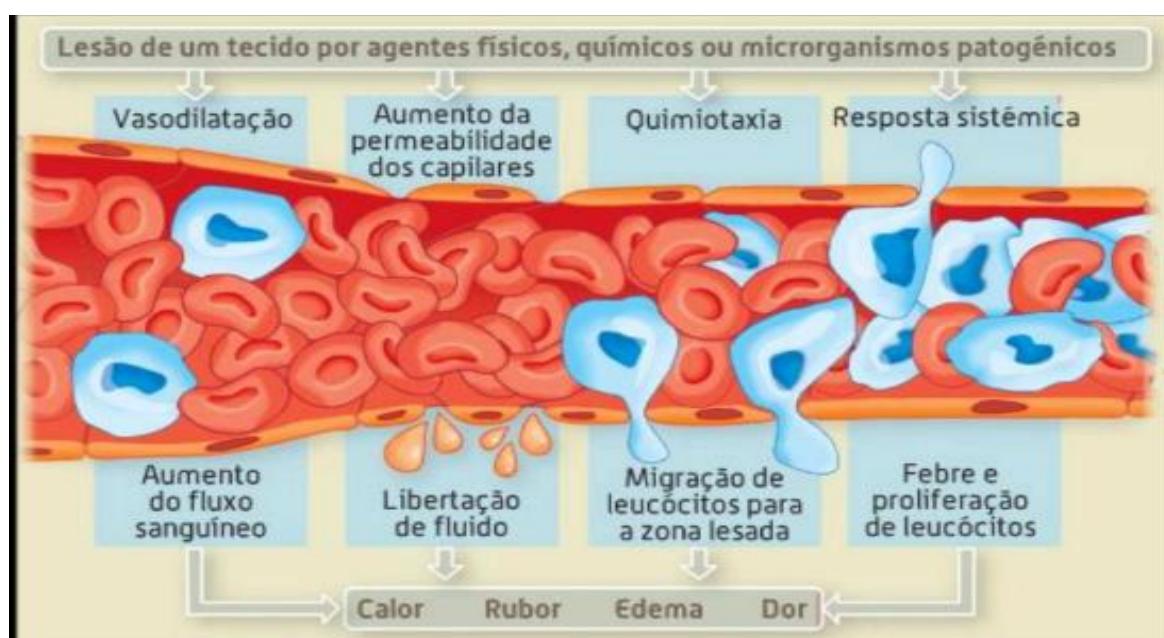


Figura 2. Representação macro e microscópica do processo inflamatório, desenvolvido na forma de cascata e seus eventos celulares.

Fonte: Imagens Google. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=gqCIIpHlfqw>.

Citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 β são produzidas durante a inflamação por macrófagos residentes e estimulam as outras respostas celulares por meio de prostaglandinas (PG) e espécies reativas de oxigênio (Finkel *et al.*, 2009).

A participação de células no processo inflamatório começou a ser destacada na segunda metade do século XIX, dentre outros, com Virchow, Arnold e Metchnikoff, que descreveram o papel de células próprias do tecido e células migratórias, bem como o fenômeno da fagocitose. Outras descobertas vieram enriquecer o conhecimento sobre as células envolvidas na inflamação, como a de mastócitos na reação tríplice cutânea descrita em 1927 por Lewis, a participação de macrófagos na constituição dos granulomas, os linfócitos como célula imunocompetente. Deste modo podemos elencar como células que participam da reação inflamatória as células endoteliais, células próprias do tecido (mastócitos, fibroblastos e macrófagos residentes) e células migratórias (leucócitos circulantes) (Bechara e Szabó, 2005).

Em resposta a um estímulo nocivo (por exemplo: infecção, trauma mecânico, isquemia, toxinas, minerais, produtos químicos, cristais e抗ígenos), leucócitos circulantes passam a interagir com células endoteliais de vênulas pós-capilares.

Dos leucócitos circulantes, os neutrófilos são o tipo leucocitário que compõem a principal barreira do sistema imune inato contra microrganismos, mas, apresentam um curto período de vida, cerca de 8 a 12 horas na circulação sanguínea, antes de migrarem para o tecido. São formados pela proliferação e diferenciação das células precursoras da medula óssea durante a hematopoiese e, por meio da excitação de citocinas, principalmente o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), termina em sua formação no processo de mielopose (Amulic *et al.*, 2012; Mayadas *et al.*, 2014). Ocorrendo uma injúria física, mecânica ou infecção, mediadores inflamatórios produzidos por células do hospedeiro irão desencadear uma série de respostas, que vão desde a expressão de moléculas de adesão como selectinas (E,P-selectinas) e integrinas (ICAM) pelas células endoteliais no local da inflamação, até a sinalização para o aumento da produção leucocitária nas células progenitoras da medula óssea via interleucina-17 (IL-17) (Faurschou e Borregaard, 2003; Kennedy e Deleo, 2009; Borregaard, 2010; Mayadas *et al.*, 2014).

Nos tecidos, os macrófagos residentes detectam a presença de microrganismos ou de lesão, liberando mediadores quimiotáticos que serão responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos circulantes para o local injuriado. Este processo ocorre de acordo com as fases: captura/ativação, rolamento, adesão, e transmigração (Bogdan *et al.*, 2000; Kennedy e Deleo, 2009; Kobayashi e Deleo, 2009). Ao longo do recrutamento, o neutrófilo é ativado via receptores

transmembrana acoplados à proteína G (GPCR), PRR (receptor de reconhecimento padrão) como receptor de quimiocina FPR1 (receptor de formil 1) e todos os membros da família de receptores semelhantes à Toll (TLR), que são células nascidas no sangue que podem ser preparadas em resposta à inflamação e lesão nervosa como também induz a expressão e produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias além de prostaglandinas, o que aumenta a sensibilidade à dor (Kennedy e Deleo, 2009; Borregaard, 2010; Qi *et al.*, 2011; Kwok *et al.*, 2012; Kolaczkowska e Kubes, 2013). A Figura 3 descreve de forma sucinta as etapas de ativação e migração das células leucocitárias (neutrófilos).

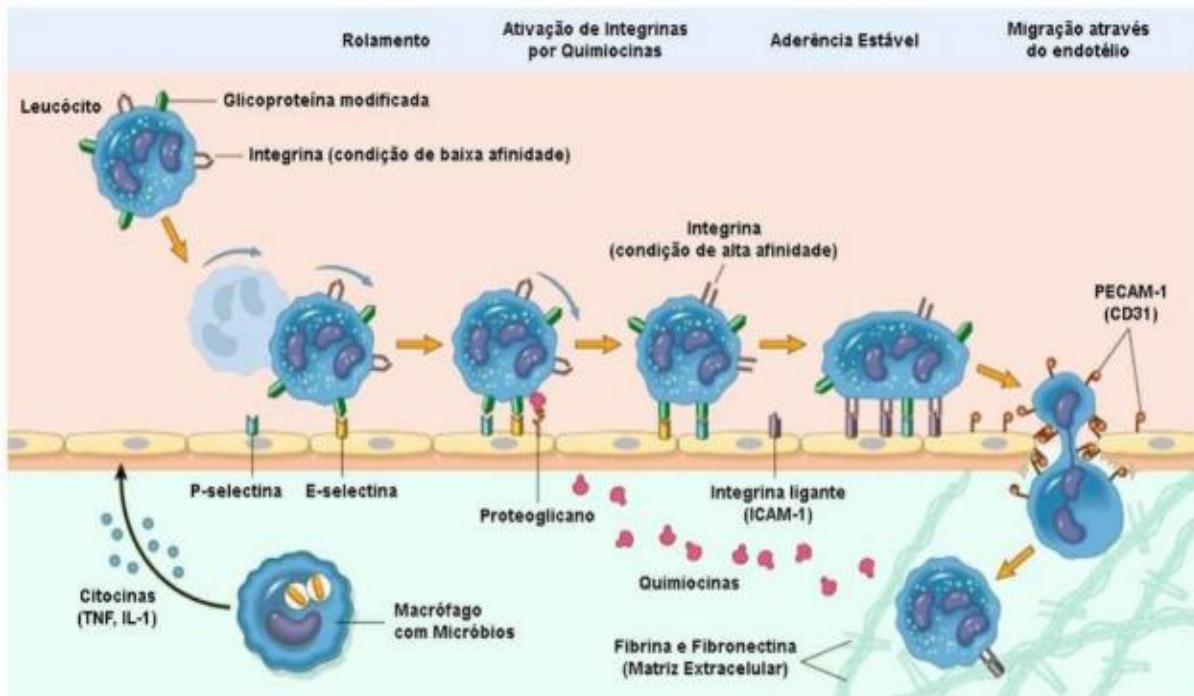


Imagen 3. Representação dos eventos moleculares envolvidos na adesão e transmigração de neutrófilos. A resposta inflamatória aos estímulos ativa os neutrófilos que expressam muitas proteínas de adesão. Isto viabiliza a interação com fatores de adesão nas células endoteliais (Rolling) e possibilita a secreção de mais fatores de adesão (Ativação da célula endotelial). Os fatores de adesão promovem a ancoragem e migração dos neutrófilos a células endoteliais (Adesão). Em seguida, o neutrófilo transmigra por meio de junções celulares do endotélio (Transmigração). Durante este evento as proteases auxiliam na abertura de espaços na matriz extracelular. Vale lembrar que cada etapa tem uma interação de receptores de leucócitos e endotélio, o que desencadeiam diferentes cascatas de sinalização em cada etapa.

Fonte: [Imagens Google](https://www.youtube.com/watch?v=gqCIIpHlfqw). Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=gqCIIpHlfqw>>.

As células endoteliais expressam grande quantidade de moléculas de adesão, como a P-selectina e E-selectina, que interagem com seus ligantes (PSGL-1, ESL-1 e CD34) (Kerfoot e Kubes, 2005; Petri *et al.*, 2008). Esse processo trata-se de uma ligação de baixa afinidade entre os leucócitos e as células endoteliais. Essa ligação faz com que os neutrófilos presentes na corrente sanguínea se aproximem da parede vascular e rolem sobre as células endoteliais no sentido da maior concentração dos estímulos quimiotáticos, diminuindo assim a sua velocidade no fluxo sanguíneo (Faurschou e Borregaard, 2003; Kennedy e Deleo, 2009; Borregaard, 2010; Mantovani *et al.*, 2011; Ortega-Gómez *et al.*, 2013; Mayadas *et al.*, 2014). A ligação de baixa afinidade estimula no neutrófilo uma cascata de reações que geram mudanças na sua biologia interrompendo o rolamento e iniciando uma firme adesão mediada pela ligação de integrinas $\beta 2$, principalmente a proteína LFA1 ($\beta 2 \alpha L$ ou CD11a/CD18) e o Mac-1 ($\beta 2 \alpha m$ ou CD11b/CD18) (Mantovani *et al.*, 2011; Mayadas *et al.*, 2014; Abbas *et al.*, 2015). Por outro lado, a expressão de integrinas promove a adesão firme dos leucócitos às células endoteliais por meio da interação aos seus ligantes, incluindo a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (Phillipson *et al.*, 2006). Uma vez fortemente aderidos ao endotélio vascular, os neutrófilos iniciam à migração para o tecido por meio de dois mecanismos diferentes: a transmigração paracelular (através das junções das células endoteliais) e a transcelular (através da célula endotelial). As duas formas de transmigração passam por três barreiras, sendo elas: as células endoteliais envolvidas, a membrana basal e o pericito (Ortega-Gómez *et al.*, 2013; Mayadas *et al.*, 2014).

Uma vez nos tecidos, os leucócitos tornam-se uma fonte importante de uma série de substâncias que incluem fatores estimulantes de colônias, citocinas que funcionam como atração de células brancas para o local da infecção e auxiliam na expressão de moléculas de adesão celular, facilitando a adesão das células endoteliais com as células sanguíneas, elas são mediadores necessários para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada (Cmbd; Bruce Alberts, 2010). Já as quimiocinas, que uma de suas funções é atrair células infectadas para o local da inflamação, são responsáveis primariamente pela migração de leucócitos ao local da lesão tecidual ou infecção, mas também participam da transmissão sináptica e da formação de sistemas de segundo mensageiro em neurônios e células da glia, favorecendo o

processo nôxico (Esche *et al.*, 2005; Montanheiro *et al.*, 2007; Zhang e An, 2007; Abbadie *et al.*, 2009). Os mediadores lipídicos e espécies reativas de oxigênio, atuam de forma que facilitam a fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes (Rietveld e Wiseman, 2003).

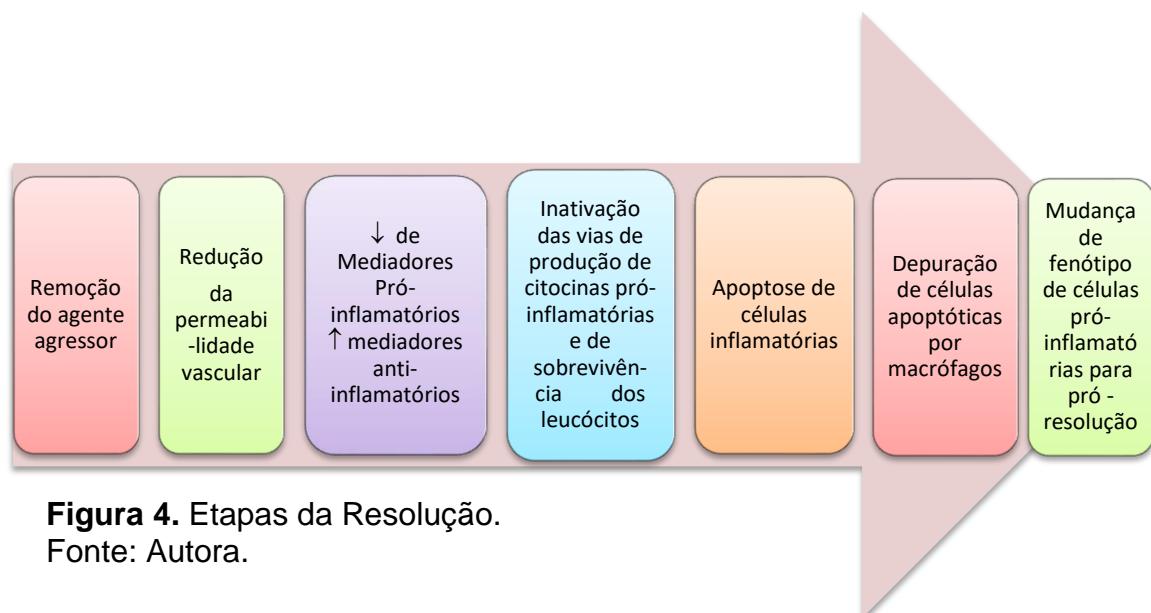
Enquanto estão no sangue os neutrófilos são esféricos e não fagocitam, tomam-se ameboides e fagocitários tão logo encontram um substrato sólido sobre o qual possam emitir pseudópodos. O microrganismo invasor é circuncidado por pseudópodos, e restrito ao fagossomo, delimitado por uma membrana derivada da superfície do neutrófilo. Logo após, os grânulos específicos situados nas proximidades fundem suas membranas com a dos fagossomos e esvaziam seu conteúdo no seu interior. Em seguida, os grânulos azurófilos descarregam suas enzimas no fagossomo, onde ocorrem a morte e a digestão dos microrganismos (Junqueira e Carneiro, 2015).

As espécies reativas de oxigênio em neutrófilos são produzidas a partir da ação da NADPH oxidase, com o consumo de grandes quantidades de oxigênio, que é convertido em elementos extremamente reativos, como o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A subsequente ativação da enzima mieloperoxidase gera outros agentes oxidantes secundários com alto potencial microbicida, que atuando em conjunto com proteases como a elastase e a gelatinase proporcionam um ambiente intrafagossômico capaz de eliminar um grande expectro de microrganismos (Broughton *et al.*, 2006; Wright *et al.*, 2010; Townsend *et al.*, 2016; Glennon-Alty *et al.*, 2018).

Após o influxo de leucócitos, em especial, neutrófilos, sinais pró-resolução induzem a apoptose dessas células, que são fagocitadas por macrófagos de tecidos (eferocitose). Durante a eferocitose, os macrófagos se alternam entre fenótipos M1 e M2. Os macrófagos M2 (ou semelhantes a macrófagos) são altamente fagocíticos e produzem moléculas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β e mediadores pró-resolução. Tais mediadores têm o potencial para inibir o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares, intensificarem a migração de monócitos e amplificar a eferocitose. Mediadores pró-resolução podem funcionar em vários passos do processo de resolução descrito acima. Estes são de natureza diversa, incluindo mediadores lipídicos como lipoxinas, resolvinas, protectinas e maresinas (Norling e Serhan, 2010), proteínas (anexina A1), peptídeos (Dalli *et al.*, 2015), mediadores

gasosos como o sulfureto de hidrogênio (Caliendo *et al.*, 2010) e monóxido de carbono (Chiang *et al.*, 2013; Dalli *et al.*, 2015), e purinas como a adenosina (Pavlov e Tracey, 2012; Ehrentraut *et al.*, 2013; Mirakaj *et al.*, 2014).

Os macrófagos M2 no processo de resolução alteram seu fenótipo, com a redução da fagocitose e aumento da produção de proteínas antifibróticas e antioxidantes que limitam os danos nos tecidos e as fibroses. A fase final de resolução da inflamação implica no aumento da produção de mediadores pró-resolução, anti-inflamatórios e agentes antifibróticos por macrófagos de resolução (MRE). Também há o repovoamento de linfócitos, a drenagem, e o linfonodo ou macrófagos de apoptose fecham o processo inflamatório e restauram a homeostase do tecido (Figura 4) (Hallett *et al.*, 2008; Alessandri *et al.*, 2013).



A resolução da inflamação requer a regulação negativa efetiva de células inflamatórias, como neutrófilos e eosinófilos, que normalmente sofrem apoptose para permitir a sua detecção e remoção por fagócitos como macrófagos. Idealmente, a resposta inflamatória inicial com função protetora para o hospedeiro é autolimitada e progride para a resolução (Hallett *et al.*, 2008). Assim, a indução de apoptose de granulócitos poderia ser de potencial benefício no controle da inflamação aguda em

doenças inflamatórias (Savill, 1997; Gilroy *et al.*, 2004; Rossi *et al.*, 2007; Hallett *et al.*, 2008; Sousa *et al.*, 2009; Vago *et al.*, 2012; Alessandri *et al.*, 2013).

A resolução inadequada da inflamação leva à presença prolongada de neutrófilos no tecido, ativos ou mortos, que podem causar a potencialização da injuria tecidual. Este acontecimento se dá no tecido inflamado devido aos produtos bacterianos, juntamente com as citocinas, tais como G-CSF, GM-CSF, TNF- α , e IFN- γ , formarem um microambiente apropriado para estimular a sobrevivência dos neutrófilos, contribuindo assim para a cronicidade da inflamação (Mayadas *et al.*, 2014).

Os modelos de inflamação em camundongos têm sido corrente junto à comunidade científica, por serem passíveis de reprodução e similaridade em processos fisiopatológicos observados no ser humano durante o mesmo processo inflamatório, sendo concebido como uma ferramenta importante na elucidação do processo inflamatório, como também na prospecção de novos fármacos.

Para Finkel *et al.* (2009), o processo inflamatório é um dos mais importantes mecanismos envolvidos na defesa de um organismo vivo, mas que por vezes constitui-se em uma via dolorosa. Para tanto, Santos *et al.* (2011) nos adverte a respeito de doenças que antes eram intratáveis e que atualmente podem apresentar alternativas medicamentosas à base de plantas com propriedades curativas.

A resposta imune inata constitui-se em um dos vários tipos de controle do organismo contra infecções, lançando mão de células fagocíticas como os macrófagos e os neutrófilos (Hoesel *et al.*, 2005).

Já o processo de migração de neutrófilos do vaso sanguíneo para o foco inflamatório envolve uma sequência de eventos e interações moleculares e celulares entre os leucócitos e as células endoteliais, que são mediados por famílias diferentes de moléculas de adesão. Vários mediadores inflamatórios, dentre os quais, a interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), leucotrieno B₄ (LTB₄), fator de agregação plaquetária (PAF), histamina, C5a e quimiocinas são capazes de aumentar as interações entre os neutrófilos e as células endoteliais contribuindo para a migração celular (Bulger e Maier, 2000; Wagner e Roth, 2000; Muller, 2003).

Por evoluir muitas vezes para doenças crônicas e dolorosas, a inflamação necessita de tratamento farmacológico. Infelizmente, as terapias disponíveis

atualmente para tratar a inflamação e dor estão associadas a efeitos colaterais indesejados e baixa eficácia. O uso indiscriminado e a automedicação nos coloca diante de uma nova era de pessoas que apresentam sintomas de abuso de analgésicos e seus efeitos adversos, como desconforto gástrico, erosão gástrica, reações de alergias, agravamento da função renal, hipertensão, entre outras (Finkel *et al.*, 2009).

Ultimamente, os neutrófilos foram incluídos na gênese da dor inflamatória (Cunha, T. *et al.*, 2008). Devido ao recrutamento e ativação dos neutrófilos, o papel pro-nociceptivo das citocinas bem como a produção de mediadores inflamatórios que sensibilizam os neurônios nociceptivos primários causam hiperalgesia (Cunha, T. *et al.*, 2008; Cunha, T. M. *et al.*, 2008; Guerrero *et al.*, 2008; Verri Jr *et al.*, 2009).

2.3 Fisiopatologia da Dor

A dor foi conceituada inicialmente em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais. Já o termo nocicepção está relacionado com o conhecimento de sinais dolorosos pelo sistema nervoso, que formulam informações relacionadas à lesão. Norteados por estes conceitos, o termo dor seria mais bem aplicado a seres humanos que aos animais, quando olhado o fato deste termo envolver um elemento emocional. Mesmo assim tornou-se uma convenção o uso do termo “dor” para pacientes humanos e animais (Hellebrekers, 2002; Su *et al.*, 2014).

Luna (2006) considera a dor como sendo o quinto sinal vital, juntamente com a função cardiorrespiratória e térmica. A dor demonstra uma experiência sensitiva e emocional desagradável correlacionada à lesão real ou potencial dos tecidos sendo uma das grandes preocupações da humanidade. Desde os primórdios o ser humano, conforme indicam alguns registros gráficos da pré-história e os vários documentos escritos posteriormente, busca esclarecer as razões que justificassem a ocorrência de dor e os procedimentos destinados a seu controle. Segundo Dimov *et al.* (2018) a expressão da dor varia não somente de um indivíduo para outro, mas também de acordo com as diferentes culturas.

É crescente o número de pessoas acometidas por episódios dolorosos, especialmente pela dor crônica. Esse fato pode estar relacionado a novos hábitos de vida; maior longevidade; aumento de sobrevida dos doentes acometidos por enfermidades graves e possivelmente, do reconhecimento de novos quadros dolorosos e da aplicação de novos conceitos que traduzam seu significado (De Siqueira, 2009). A dor pode ser considerada para os doentes e os que com eles convivem, um fator de estresse, além de causar grande impacto econômico e social para a coletividade.

A exposição da pele ou qualquer outro órgão a estímulos possivelmente lesivos ou danosos, leva à percepção desagradável, alertando o indivíduo sobre o perigo real ou potencial para sua integridade física. Por conseguinte, a informação passada pode ser diferenciada como dor fisiológica ou dor patológica (Fantoni e Mastrocinque, 2002).

A dor atua como um mecanismo que caracteriza-se pela indução de respostas protetoras, como o reflexo de retirada (ou reação de fuga), com o propósito de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Este sinal é característico da dor aguda produzida por estímulos intensos na superfície da pele. Os sintomas e sinais que surgem de tecidos normais expostos a estímulos de alta intensidade geralmente refletem a expressividade, localização e tempo dos estímulos iniciais. Em contraste, a dor proveniente de tecidos inflamados ou lesionados pode surgir espontaneamente na ausência de um gatilho externo. Alternativamente, as respostas a estímulos nocivos podem ser aumentadas (hiperalgesia) ou estímulos normalmente inócuos podem produzir dor (alodinia). Esses recursos não são específicos e não permite, por si só, o reconhecimento de mecanismos fisiopatológicos distintos (Loeser e Melzack, 1999; Fantoni e Mastrocinque, 2002; Hellebrekers, 2002; Ossipov *et al.*, 2010; Su *et al.*, 2014; Peirs e Seal, 2016).

Estados dolorosos prolongados estimulam persistentemente as terminações nervosas aferentes nociceptivas, deflagrando respostas que aumentam os efeitos deletérios da dor crônica, inserindo então o conceito de dor patológica. Ao mesmo tempo em que a dor aguda é um sintoma de alguma doença, a dor crônica pode ser considerada a doença propriamente dita, sendo de origem obscura, nociva e independente ao estímulo que a gerou (Liu *et al.*, 2001; Fantoni e Mastrocinque, 2002; Hellebrekers, 2002; Dworkin *et al.*, 2010).

A dor persistente pode ser subdividida segundo sua origem em: dor nociceptiva e dor neuropática. A dor nociceptiva é fruto da ativação direta de nociceptores da pele e outros tecidos em resposta a uma lesão tecidual, seguida de inflamação. Já a dor neuropática ou neurogênica provém de lesões de nervos periféricos ou do sistema nervoso central (Fantoni e Mastrocinque, 2002; Almeida *et al.*, 2006). É relevante o detalhamento de algumas definições concernentes à dor e suas formas de percepção, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Definições concernentes à dor e suas formas de percepção.

Nociceptor	Terminação nervosa aferente que responde a estímulos nocivos.
Limiar à dor	A menor intensidade de estímulo que permite ao indivíduo perceber a dor.
Alodinia	Dor que surge como resultado de estimulação não nociva sobre a pele normal; Hiperalgesia: aumento da resposta dolorosa produzida por um estímulo nocivo.
Hiperalgesia primária	Hiperalgesia na região da lesão tecidual.
Hiperalgesia secundária	Hiperalgesia na região que circunda a lesão tecidual.
Analgesia	Redução ou anulação da dor.
Hiperestesia:	Sensibilidade aumentada à estimulação.
Neuralgia ou nevralgia	Dor localizada em uma região inervada por nervo específico ou grupo de nervos.

(Klaumann *et al.*, 2008).

O constituinte fisiológico da dor é denominado nocicepção, que abarca os processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo (Figura 5). Simplificadamente, considerado como uma cadeia de três neurônios, sendo eles: o neurônio de primeira ordem originado na periferia e objetivando a medula espinhal; o neurônio de segunda ordem que sobe pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem que se dirige para o córtex cerebral (Tranquilli, 2004; Klaumann *et al.*, 2008).

Segundo Pisera (2005) o primeiro processo da nocicepção é a decodificação de sensações mecânicas, térmicas e químicas em impulsos elétricos por terminais nervosos especializados denominados nociceptores. Os nociceptores são terminações nervosas livres dos neurônios de primeira ordem, e sua finalidade é manter a homeostasia tecidual, sinalizando uma injúria potencial ou real.

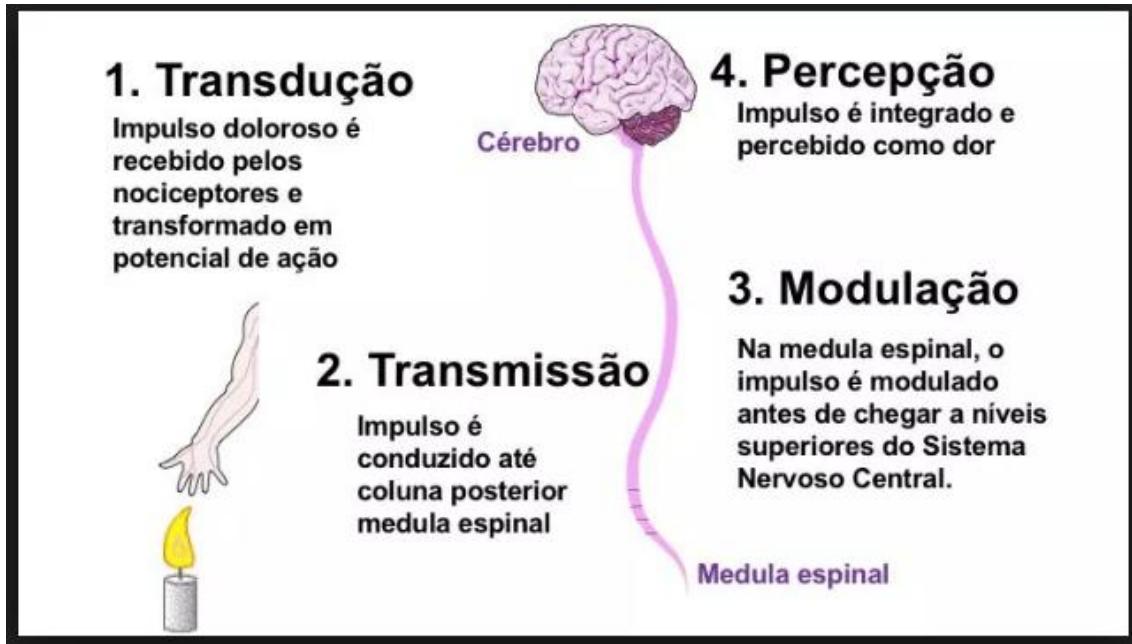


Figura 5. Processos da nocicepção. A nocicepção é o componente fisiológico da dor e compreende os processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo nociceptivo. Uma vez instalado o estímulo nociceptivo, diversas alterações neuroendócrinas acontecem, promovendo um estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e periférico.

Fonte: Imagens Google. Disponível em: < https://www.yt-adblocker.com/landing#&sub_caid=06b579b6-0270-49f0-8a1f-a70041d95331&utm_medium=unkown&utm_campaign=m>.

Em sua grande maioria, o estímulo nocivo não é momentâneo e pode estar associado com inflamação e injúria nervosa significativa. Sob tais condições, modificações práticas no encadeamento da informação nociva são evidentes no sistema nervoso periférico e central. É possível determinar a evolução temporal da dor, distinguindo-se a dor aguda (ocorrência recente) e a dor crônica (longa duração) (Lamont *et al.*, 2000; Ji e Woolf, 2001; Schaible, 2007).

A expressão da dor inflamatória acontece devido aos danos causados nos tecidos por estímulos nocivos que podem ser de diversas naturezas: químico, físico ou mecânico, gerando um desequilíbrio na homeostase, desestabilizando a integridade do tecido e gerando uma resposta mediada por células efetoras que liberarão mediadores químicos e sensibilizarão a via periférica (Kandel *et al.*, 2000; Hargreaves e Ruparel, 2016). A sensibilização ocorre devido à exposição dos nociceptores a mediadores químicos como a histamina, bradicinina e citocinas, cuja síntese e liberação são decorrentes do dano tecidual, deflagrando assim a sensação de dor (Basbaum *et al.*, 2009).

Tecidos injuriados mecanicamente ou por infecção por patógenos, doença autoimune ou crescimento tumoral, mostram regularmente respostas inflamatórias tais como hiperemia, edema e calor acompanhados por dor persistente. Mediadores inflamatórios nos tecidos danificados ou infectados aumentam a exsudação de plasma e exercem ação quimiotática para células imunes, incluindo mastócitos, macrófagos e neutrófilos para o local da lesão, amplificando a resposta inflamatória (Marchand *et al.*, 2005).

A dor inflamatória é consequência da sensibilização dos nociceptores pela ação direta de mediadores inflamatórios tais como prostaglandinas (por exemplo, PGE2, PGI2) e aminas simpáticas (por exemplo, dopamina, epinefrina) em seus receptores presentes na membrana de nociceptores. Ademais se admite que a liberação desses mediadores hipernociceptivos de ação direta seja precedida pela liberação de uma cascata de citocinas (Verri Jr *et al.*, 2006; Verri Jr *et al.*, 2007).

Em tecidos periféricos, os mediadores inflamatórios se ligam aos GPCR (receptores acoplados a proteína G) que estão localizados nas membranas celulares e tem um papel chave na comunicação entre neurônios e para ativar as proteínas quinases que podem fosforilar ou aumentar a expressão do receptor, o que eleva a sensibilidade dos nociceptores primários, chamada sensibilização periférica. Essa situação leva a um aumento da atividade na excitabilidade e responsividade dos neurônios do corno dorsal, chamada sensibilização central. A sensibilização central pode ser mantida por algum tempo devido às mudanças na transcrição (Scholz e Woolf, 2002; Basbaum *et al.*, 2009).

Lesões nos tecidos periféricos promovem a liberação de muitos mediadores inflamatórios por células residentes e também por células recrutadas, com inúmeras substâncias atuando em conjunto no local da agressão. Assim, a bradicinina é um exemplo disso que, produz dor inflamatória e hiperalgesia mediante a ativação de receptores acoplados à proteína G. A substância P e o peptídeo referente ao gene da calcitonina são neuropeptídeos que ativam a liberação de histamina dos mastócitos. Citocinas como IL-1 β , TNF- α e a IL-6 são liberadas para regular o processo inflamatório, mas também promovem a sinalização da dor. O fator de crescimento é ampliado por mediadores inflamatórios e pode sensibilizar de modo direto os nociceptores, bem como causar a liberação de histamina e serotonina dos mastócitos. Quimiocinas como CCL2, CCL3 e CXCL5 também cooperam para o efeito proálgico na dor inflamatória (Benzon *et al.*, 2011).

Conquanto os mediadores inflamatórios ocasionem dor diretamente no local da lesão, eles também alternam sobre os neurônios sensoriais. Os sistemas de segundos mensageiros são capazes de amplificar o sinal durante a transmissão para a medula espinhal. As alterações resultantes, como regulação gênica, expressão de receptores, ativação glial e sensibilização central, permitem que a dor se prolongue com possibilidade de evolução a uma condição de dor crônica (Benzon *et al.*, 2011; Denk e Mcmahon, 2012).

O sistema nociceptivo é capaz de sofrer alterações nos mecanismos de percepção e condução dos impulsos, denominados neuroplasticidade. A neuroplasticidade pode aumentar a magnitude da percepção da dor (Petersen-Felix e Curatolo, 2002). A hipersensibilidade é a principal característica da dor patológica e resulta de alterações drásticas na função do sistema nervoso. Este conjunto de alterações denominadas plasticidade do sistema nervoso, é um fenômeno que acontece perifericamente por redução do limiar de ativação dos nociceptores; bem como centralmente, pela responsividade aumentada da medula espinhal aos estímulos sensoriais (Lamont *et al.*, 2000; Schaible, 2007).

Associada à hiperalgesia primária (no local da injúria) e secundária (nos tecidos ao redor da injúria), observa-se também alodinia (sensibilidade a estímulos inócuos). Tal condição é agora reconhecida como resultado de alterações dinâmicas na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal (sensibilização central), que modifica suas propriedades nos campos receptivos (Schaible, 2007). Os neurônios aferentes sofrem também alterações fenotípicas importantes, em consequência da exposição a neurotrofinas como o fator de crescimento neural (NGF), liberado por células de Schwann, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, aumentando a expressão de substância P, glutamato, óxido nítrico e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Pisera, 2005).

2.4 Genotoxicidade

Todos os dados genéticos dos organismos vivos estão conservados em moléculas de DNA e RNA e estes guardados e transmitidos para cada célula por sucessivas gerações, por meio de um processo de replicação fiel e precisa (Simmons e Snustad, 2001). Mesmo que a fidelidade desse processo seja garantida

por várias respostas celulares aos danos genéticos (como paralisação do ciclo celular, indução de mecanismos de reparo e de morte celular programada), algumas alterações presentes no DNA podem não ser reparadas e serão fixadas como mutações (Levitt *et al.*, 2007).

As mutações podem ser divididas em três níveis: as mutações gênicas, as aberrações cromossômicas estruturais (deleções, duplicações, inversões e translocações) e as aberrações cromossômicas numéricas (aneuploidias e euploidias) (Kirsch-Volders *et al.*, 2002).

Já os agentes mutagênicos podem ser classificados como agentes diretos (atuam diretamente sobre o DNA), agentes indiretos (os seus metabólitos são mutagênicos), agentes que promovem a produção de espécies reativas de oxigênio (poderão danificar o DNA) e agentes inibidores dos processos de reparo e/ou síntese do DNA (Lee e Steinert, 2003).

Agentes que interagem com o DNA e/ou com seus componentes celulares (fibras do fuso) e enzimas (topoisomerases), formando alterações oxidativas ou rompendo a fita de DNA, são conhecidos como agentes genotóxicos. O efeito genotóxico é definido como uma inferência de alterações no DNA irreversíveis ou reversíveis que resultam em mutagenicidade que, por sua vez, pode ser definida como a indução de mudanças permanentes ou transmissíveis a gerações futuras, em genes e/ou cromossomos (Dearfield *et al.*, 2002; Eastmond *et al.*, 2009; Ji *et al.*, 2017).

A genética toxicológica ou genotoxicidade considera os danos ao DNA em potencial, uma vez que são apontados como pré-requisitos importantes para o desenvolvimento de efeitos contrários à saúde, como o câncer.

A genotoxicidade é reputada como uma ação danosa que perturba a integridade do material genético, de forma que os agentes genotóxicos atuam sobre o DNA causando modificações na sua estrutura e função. Assim, se estas modificações se consolidarem ao ponto de serem transferidas acredita-se que transcorrerão mutações (Verri *et al.*, 2018).

Considerada a razão da variabilidade genética de um grupo e relevante para a manutenção das espécies, as mutações podem promover enfermidades em diversas gerações de um indivíduo. As mutações gênicas estão envolvidas nos processos de carcinogênese e teratogênese. Menciona-se que os compostos genotóxicos possuem características e propriedades físicas e químicas capazes de interagir com

os ácidos nucléicos, podendo levar a falhas relacionadas à hereditariedade por meio das mutações constatadas em células germinativas. Devido à alta reatividade dos compostos genotóxicos, os efeitos causadores de danos hereditários em células somáticas evidenciam a formação de tumores (benignos ou malignos) como também mutações relacionadas às patogêneses de várias doenças crônicas degenerativas (Aruoma, 2003; Ross e Margolis, 2005).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade anti-inflamatória, analgésica e antigenotóxica do extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena*.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Obter o extrato hidroalcoólico do fruto da berinjela pelo método de maceração a frio em água e etanol 70%;
- ✓ Obter o perfil farcognóstico dos produtos gerados do extrato por meio de HPLC;
- ✓ Investigar o potencial anti-inflamatório do extrato por meio dos modelos de peritonite e edema de pata em camundongos;
- ✓ Investigar o potencial anti-nociceptivo do extrato por meio dos modelos de contorções abdominais induzidas por ácido acético e teste da formalina em camundongos,
- ✓ Investigar o potencial antigenotóxico do extrato por meio do teste de micronúcleos em eritrócitos de camundongos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Preparações do Extrato

O fruto *S. melongena* (berinjela) foi obtido de um comércio de produtos orgânicos em Campo Grande/MS. Após, os frutos foram cortados e secos em estufa com circulação de ar, a 30°C, sendo em seguida triturados em moinho de faca. As extrações foram feitas em solução hidroalcoólica 70%, onde o fruto mascerado ficou por uma semana, sendo agitado uma vez ao dia e em temperatura ambiente. Em seguida, as misturas foram filtradas pelo método simples e concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida, em temperatura de no mínimo 60°C, para obtenção do extrato bruto. A partir desse material foram obtidos 17 ml de extrato bruto rotaevaporado, consistindo em um rendimento final de 2,42%. O extrato concentrado foi liofilizado até a obtenção do extrato seco. Para a obtenção do extrato foi utilizado 1,5 Kg do fruto da berinjela fresca.

4.2 Fracionamento do Extrato Hidroalcoólico de *S. melongena*

4.2.1 Análise de HPLC

A análise dos compostos foi realizada utilizando um cromatógrafo líquido de alta performance Varian (PRO STAR modelo 210) acoplado com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD), um módulo de interfase Varian (Star 800) e um injetor (modelo 410), o cromatográfico. A separação foi obtida usando a coluna Gemini-NX com 100 x 4,5 mm - Phenomenex, CA, EUA, com injeção de 20 µL. Os solventes foram processados a uma vazão de 1,0 mL / min utilizando o gradiente solvente A: 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) em 10% de acetonitrila (ACN) aquosa; O solvente B: 0,03% de TFA em 60% de ACN aquosa (v / v), iniciando com 100% de solvente A e alcançando 40% de solvente A e 60% de solvente B em 30 minutos. A coluna foi mantida a 25°C. A detecção foi monitorizada a 215 nm para padrões

(ácido ascórbico, clorogênico, cafeico, ferulico e rutina) adquiridos da Sigma Chemical Co., EUA. As concentrações de compostos foram determinadas por calibração externa e aplicação das diluições apropriadas no intervalo de 0,10-30 µL/mL. A análise dos compostos foi realizada em triplicata. As amostras foram filtradas em filtros de nylon de 0,45 µm.

4.2.2 Conteúdo de compostos fenólicos

Os extratos (concentração de 1000 µg / mL em água: metanol 3: 7v: v) foram submetidos à determinação do teor de compostos fenólicos. Para a análise, foram empregados 100 µL de amostra, 1,5 mL de solução aquosa de carbonato de sódio a 2%, 0,5 mL de reagente de Folin-Ciocalteau (1:10 v / v) e 1 mL de água destilada, e a leitura foi realizada após 30 min em espectrofotômetro (700S Femto) em um comprimento de onda de 760 nm (Djeridane *et al.*, 2006). Para o cálculo do teor de compostos fenólicos foi preparada uma curva analítica (1; 5; 10; 15; 30; 40 µg) empregando o ácido gálico como padrão. O resultado foi expresso em mg de ácido gálico por g de extrato. Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.2.3 Flavonoides Totais

A concentração de flavonóides, 1000 µL de cada extrato (concentração de 1000 µg / mL em água: metanol 3: 7v: v) foi misturada com 1000 mL de solução metanólica de cloreto de alumínio a 2%. Após a incubação por 15 min, a absorbância foi medida a 430 nm em espectrofotômetro (700S Femto) (Djeridane *et al.*, 2006). Para o cálculo da concentração de flavonóides foi preparada uma curva analítica (0,1; 0,5; 1; 5; 10; 20 µg) empregando a quercetina como padrão. O resultado foi expresso em mg de quercetina por g de extrato. Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.2.4 Taninos

Para a condensação dos taninos foi utilizada à reação da vanilina, conforme método de Broadhurst e Jones (1978), adaptado por Agostini-Costa *et al.* (1999). Foram removidos 4 mL de reagente de vanilina (4% em metanol e 8% de HCl em metanol), reagentes preparados antes da análise. Os tubos de ensaio foram pré-aquecidos em banho-maria a 30°C por 30 min. Após essa etapa, foi adicionado 1 mL de amostra (concentração de 50 µg / mL em água: metanol 9: 1 v: v) em cada tubo. A reação foi de 30°C por 20 minutos; a leitura da absorbância foi realizada a 500 nm. A quantificação foi feita por meio da curva de calibração, empregando-se uma catequina padrão, nas combinações de 2,5, 5, 10, 20, 30 e 40 µg / mL. Os resultados foram expressos em mg de catequina por g de extrato. Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.3 Animais Experimentais

Para a realização dos experimentos foram utilizados no total 75 camundongos com idade entre 8 e 12 semanas das linhagens *Balb-C* (testes de inflamação e dor) e *Swiss* (teste de micronúcleos), machos e fêmeas (podendo compor o mesmo grupo), pesando 17-37g, provenientes do biotério da Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande/MS. Os animais foram acondicionados em sala climatizada em temperatura constante de 25 ± 2°C, com ciclo de claro-escuro de 12 h, com água e ração oferecidas “*ad libitum*”. Os experimentos foram realizados de acordo com as normas de experimentação envolvendo animais, preconizadas pelo Comitê de Ética (CEUA 05/2016).

4.4 Grupos Experimentais e Tratamentos

Os animais foram divididos em cinco grupos de cinco animais, sendo eles: Grupo Salina (controle negativo – G1), Grupo Carragenina, Ácido Acético, Formalina e Colchicina – dependendo do teste - (controle positivo – G2), Grupo 0,5 mg/Kg (G3), Grupo 1,0 mg/Kg (G4) e Grupo 5 mg/Kg (G5) de extrato hidroalcoólico de *S. melongena*, conforme Tabela 3:

Tabela 3. Distribuição dos grupos controles e tratamentos.

Controle Negativo	Controle Positivo	Tratamentos
G1	G2	G3/G4/G5
Salina	Carragenina (Cg) (migração de neutrófilos e edema de pata) Ácido Acético (contorções abdominais) Formalina (lambidas) Colchicina (micronúcleos)	Extrato 0,5 mg/Kg (G3) Extrato 1,0 mg/Kg (G4) Extrato 5,0 mg/Kg (G5)

4.5 Avaliação da Migração de Neutrófilos para a Cavidade Peritoneal dos Camundongos

No G1 aplicou-se 200 µl de salina via oral (gavagem) e intraperitoneal em cada animal. O G2 recebeu 200 µl de salina via oral (gavagem) e 200 µl de Carragenina intraperitoneal. Já aos grupos G3, G4 e G5 foram administrados os tratamentos de cada grupo (0,5 mg/Kg, 1,0 mg/Kg e 5,0 mg/Kg respectivamente de extrato hidroalcoólico de *S. melongena*) via oral (gavagem) e após 15 minutos da aplicação do tratamento, receberam 200 µl de Carragenina na cavidade peritoneal.

Após a aplicação dos tratamentos e da carragenina, os camundongos foram colocados em observação por 6 horas para então serem anestesiados e eutanasiados e colhidas às amostras necessárias para as análises. Os camundongos foram anestesiados com Cetamina e Xilazina (150 mg/kg e 7,5 mg/kg) pela via i.p. , após isso a assepsia foi realizada na região do abdômen. A cavidade peritoneal foi lavada utilizando seringa com 3 ml de PBS/EDTA (5%). Em seguida foi feita uma incisão no abdômen de onde foi retirado o lavado peritoneal para a confecção das lâminas e, a partir do exsudato foram feitas as contagens total e diferencial das células presentes.

4.5.1 Contagem total

A contagem total foi realizada por meio da câmara de Neubauer e expressa como número de células $\times 10^5$ / ml, na proporção de 1:20, sendo pipetado 20 μ l do material coletado no líquido de Turk. Para a contagem foi utilizado microscópio óptico.

4.5.2 Contagem diferencial

A contagem diferencial foi realizada em esfregaços feitos a partir dos exsudatos peritoneais obtidos após 6 horas de observação, anestesia e eutanásia. As lâminas foram coradas em corante panótico rápido. As células foram examinadas em microscópio óptico através da objetiva de imersão em óleo (aumento de 1000 vezes), diferenciando-se três tipos celulares: neutrófilos, eosinófilos e mononucleares. A quantidade de cada tipo celular presente na cavidade peritoneal foi calculada pela percentagem dessas células contadas nos esfregaços e pela quantidade de células totais obtidas na contagem total. Os resultados foram expressos como número de cada tipo celular $\times 10^5$ / ml.

4.6 Avaliação da Atividade Anti-Inflamatória por meio do Teste do Edema de Pata em Camundongos

A avaliação do edema inflamatório foi realizada por meio de pletismografia. Para tanto, a mensuração da espessura da pata traseira direita de todos os animais foi realizada previamente através do uso de um pletismômetro (INSIGHT, Ribeirão Preto/SP). O pletismômetro registra o volume de líquido deslocado em um sistema de vasos comunicantes, em resposta à introdução da pata de animais experimentais em uma das cubas que compõe o sistema. A outra cuba contém um transdutor capaz de detectar, de forma precisa, quantidades mínimas de líquido deslocado da ordem de μ L, utilizado para avaliação do edema que ocorre em processos inflamatórios. A pata foi marcada em altura definida de modo que garantisse a

regularidade de medida, antes da administração do tratamento pela via oral - gavagem (extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena* na dose 1,0 mg/kg) e controles (salina e carragenina). Após 30 minutos da administração dos tratamentos, os animais receberam injeção subplantar de 50 µl de solução aquosa de carragenina a 1% (p/v). O volume da pata foi mensurado no pleismômetro nos tempos de 0, 30, 60,90 e 120 minutos após a aplicação da carragenina (Figura 6).

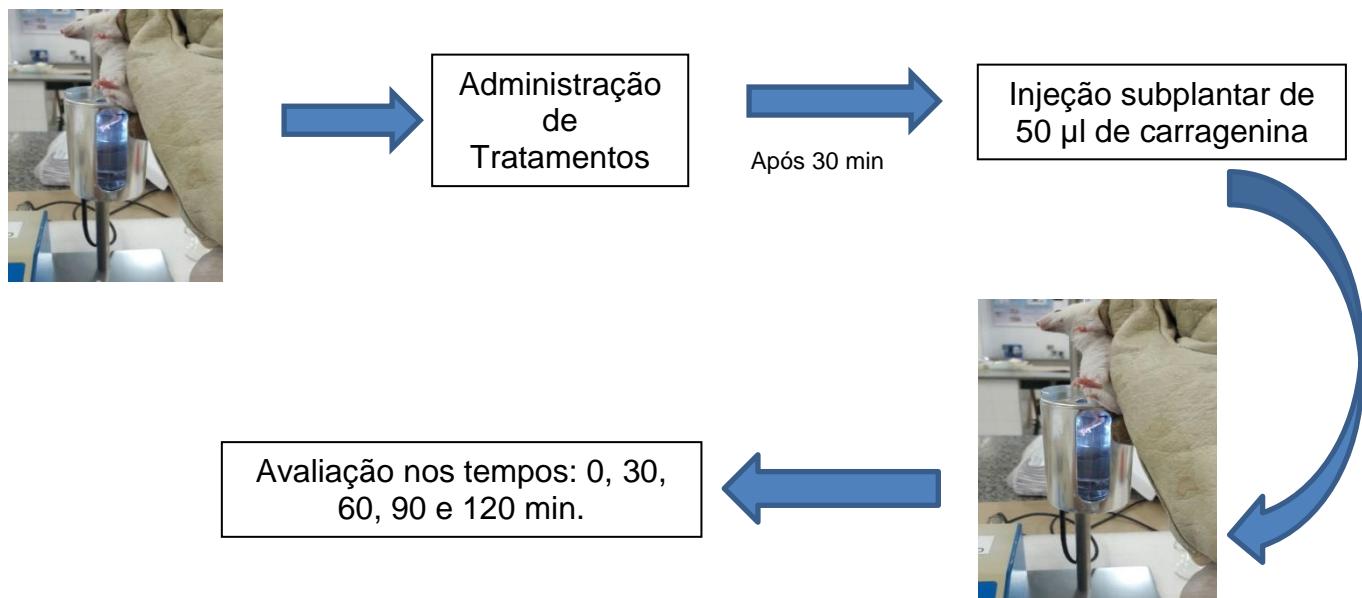


Figura 6. Esquema da avaliação da atividade anti-inflamatória por meio do teste de edema de pata.

Fonte: Autora.

4.7 Avaliação do Potencial Analgésico por meio de Contorções Abdominais Induzidas por Ácido Acético

Os tratamentos foram administrados nos camundongos por via oral (gavagem), sendo eles: G1 100 µl de salina, G2 200 mg/Kg de AAS e G3 1 mg/Kg do Extrato Hidroalcoólico de *S. melongena*. Após 15 minutos dos tratamentos, injetou-se 100 µl de ácido acético (0,8%) via intraperitoneal (Koster, 1959). Avaliaram-se as contorções após 5 minutos da administração do ácido acético e estas foram contabilizadas ao final de 30 minutos de observação. O grupo Salina (G1) foi considerado como controle negativo, já o grupo que recebeu AAS (Ácido Acetilsalicílico) (200mg/Kg) – foi o controle positivo (G2), ficando o grupo de tratamento (G3), os animais tratados com o extrato hidroalcoólico 70% de *S.*

melongena na dose 1,0 mg/Kg, demonstrado na Tabela 4 e esquematizado na Figura 7.

Tabela 4. Distribuição dos grupos e tratamentos para avaliação do efeito analgésico do extrato de *S. melongena*

Controle Negativo	Controle Positivo	Tratamento
G1	G2	G3
Salina 100 μ l/gavagem + Ácido acético (0,8%) 100 μ l/i.p	AAS 200 mg/Kg/gavagem + Ácido acético (0,8%) 100 μ l/i.p	Extrato <i>S. melongena</i> 1mg/Kg/gavagem + Ácido acético 0,8% 100 μ l de/i.p

n=5

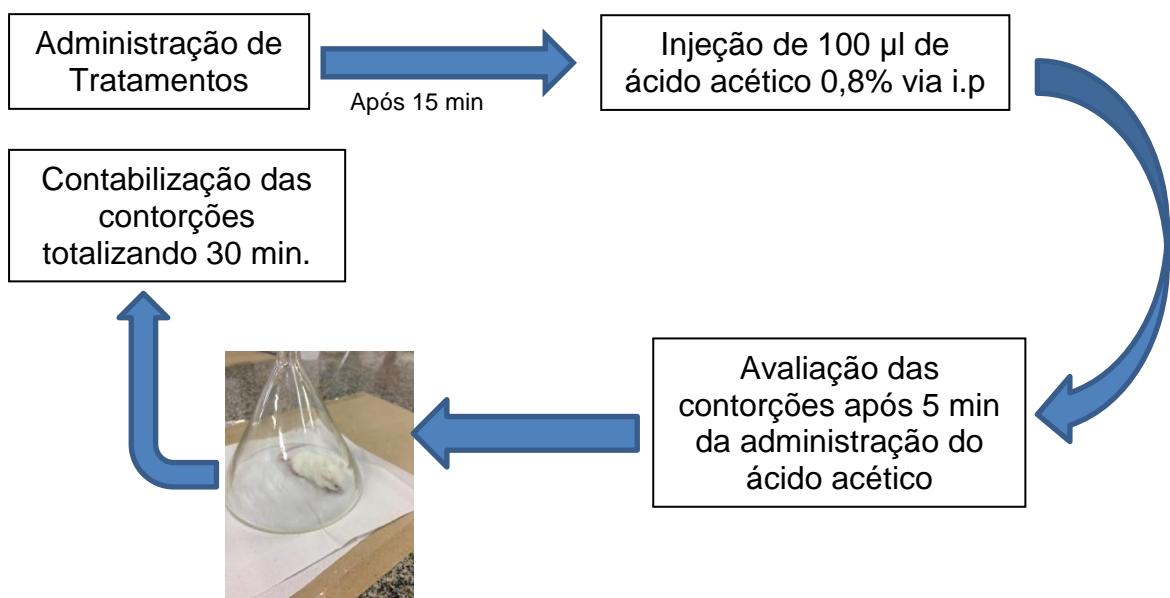


Figura 7. Esquema do teste de avaliação do potencial analgésico por meio de contorções abdominais induzidas por ácido acético.

Fonte: Autora.

4.8 Avaliação do Potencial Analgésico por meio da Formalina

Os tratamentos foram administrados nos camundongos por via oral (gavagem), sendo eles: G1 100 μ l de salina e G2 1mg/Kg do Extrato Hidroalcoólico de *S. melongena*. Após 15 minutos da administração dos tratamentos, um volume de 30 μ l de formalina 2,5% (diluído em salina estéril) foi injetado no espaço subplantar da

pata direita dos camundongos. Logo em seguida foi feita a contagem das lambidas em um período de 5 minutos, caracterizando a primeira fase da contagem. Aguardaram-se 10 minutos e então se iniciou a segunda fase da contagem por mais 15 minutos. As duas fases totalizaram 30 minutos de observação (Hunskaar e Hole, 1987), conforme Figura 8.

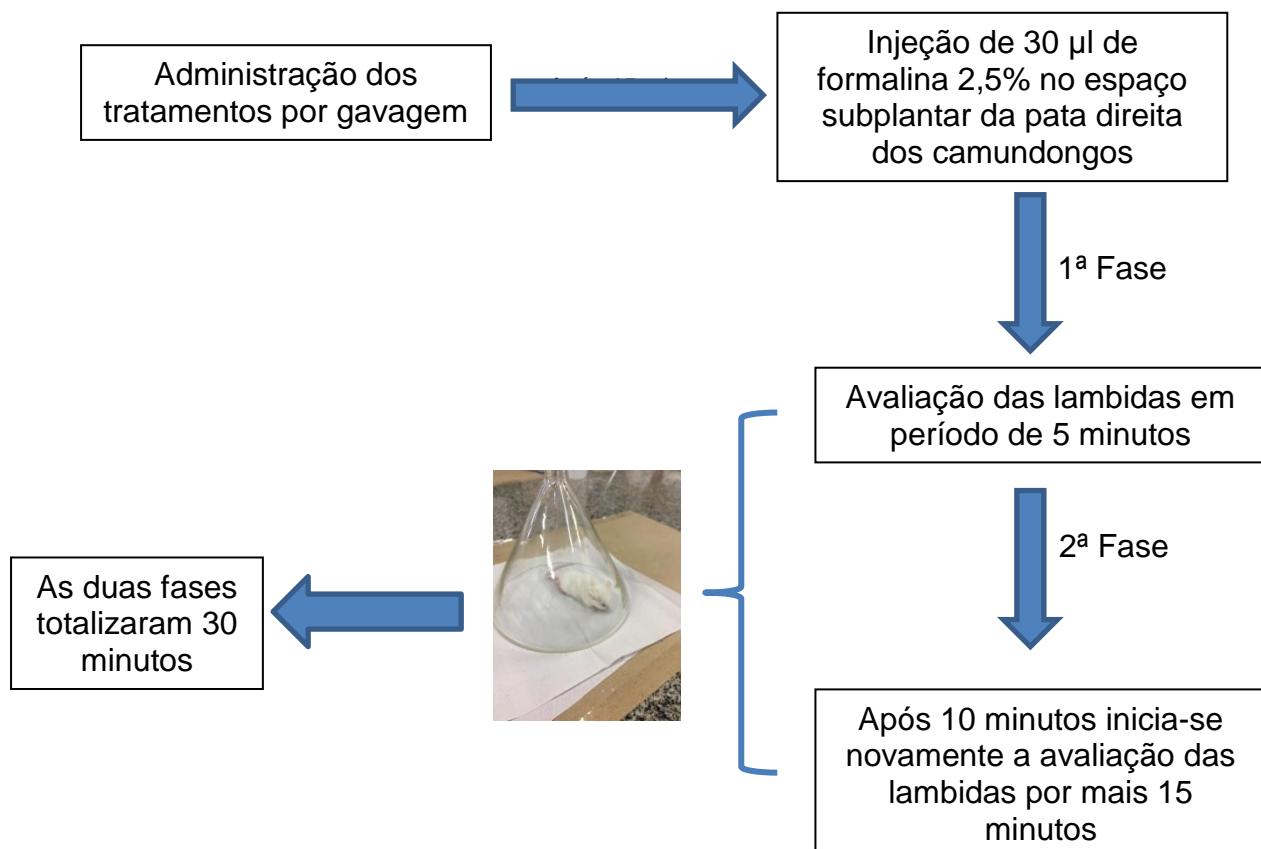


Figura 8. Esquema do teste de avaliação do potencial analgésico por meio da formalina.

Fonte: Autora.

4.9 Teste de Micronúcleos

Camundongos da linhagem Swiss, foram tratados por sete dias v.o, sendo o G1 com 100 µl de salina e G2 com 1mg/Kg do Extrato Hidroalcoólico de *S. melongena*. Os animais foram desafiados com Colchicina a 5 mg/Kg pela via i.p, 24 horas antes da coleta do material.

O teste de miconúcleos foi realizado a partir de esfregaços de sangue periférico e aspirado de medula óssea de camundongos submetidos a testes experimentais. O sangue colhido foi gotejado sobre uma lâmina para a realização do

esfregaço, com secagem do material por 12 horas e coloração com Giemsa. Para a avaliação do potencial genotóxico a frequência de micronúcleos em eritrócitos foi avaliada pela contagem de 4000 células por animal, conforme Heddle *et al.* (1991). A confecção das lâminas e a contagem foram realizadas pelo procedimento duplo-cego, as lâminas foram examinadas em microscópio óptico em objetiva de imersão (10x100) de acordo com a distribuição da Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição dos grupos e tratamentos para avaliação de micronúcleos em eritrócitos.

Controle Positivo	Tratamento
G1	G2
Salina/100 μ l/gavagem + Colchicina/5mg/Kg/i.p	Extrato <i>S. melongena</i> 1 mg/Kg/gavagem + Colchicina/5 mg/Kg/i.p

n=5

4.10 Análise Estatística

Na análise dos dados foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 6.0. A ocorrência de diferença significativa entre os tratamentos foi verificada aplicando-se a análise de variância (ANOVA 1 Via) com pós-teste de Bonferroni (onde serão considerados estatisticamente diferentes grupos com valores de $p<0,05$) para comparação das médias.

5. RESULTADOS

Inicialmente, o extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena* foi submetido à análise farmacognóstica preliminar para a determinação das principais classes químicas de metabólitos secundários (compostos fenólicos, flavonoides e taninos). Os resultados demonstram que o extrato é composto por $176,4 \pm 0,3$ mg/g de compostos fenólicos, $8,1 \pm 0,2$ mg/g de flavonoides e $9,3 \pm 0,1$ mg/g de taninos, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6. Composição Química do Extratos de *S. melongena*

Extratos	Compostos	Flavonoides (mg/g)	Taninos (mg/g)
	Fenólicos (mg/g)		
	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD
<i>S. melongena</i>	$176,4 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,1$

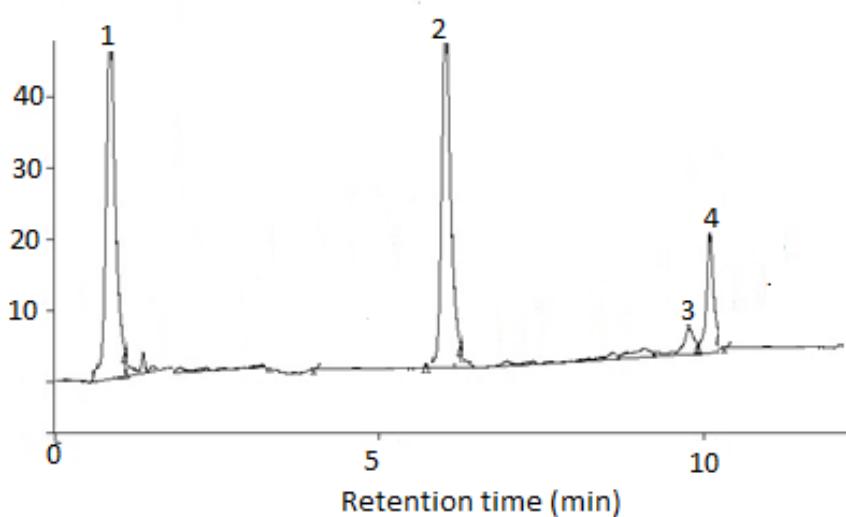
M=Média SD=Desvio Padrão.

A varredura por HPLC foi controlada a 215nm para padrões (ácido ascórbico, clorogênico e cafeico ferulico), validados na Tabela 7 e Figura 9.

Tabela 7. Detecção dos Padrões para o Extrato de Berinjela

Tempo de Retenção (min)	Pico	Compostos	Concentração (mg/g) M±SD
1.05	1	Ascorbic acid	6.53±0.02
7.57	2	Chlorogenic acid	6.66±0.03
8.57	3	Caffeic acid	1.06±0.01
9.24	4	Ferulic acid	3.45 ±0.02

M=Média SD=Desvio Padrão.

**Figura 9.** Pico máximo para cada um dos compostos em relação ao tempo em minutos.

Para investigação das propriedades farmacológicas do extrato de *S. melongena*, preliminarmente foi avaliada a atividade anti-inflamatória do extrato, por meio dos ensaios de migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal e edema de pata em camundongos. Durante os ensaios nenhum animal apresentou letargia ou qualquer alteração comportamental evidente.

Nossos dados demonstram que o tratamento dos camundongos com 0,5, 1,0 e 5,0 mg/kg/gavagem em dose única, 15 minutos antes do estímulo inflamatório, foi capaz de inibir a migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal em cerca de 70% para todas as doses quando comparado ao grupo controle não tratado, demonstrando o efeito do extrato sobre os fenômenos celulares da resposta inflamatória (Figura 10).

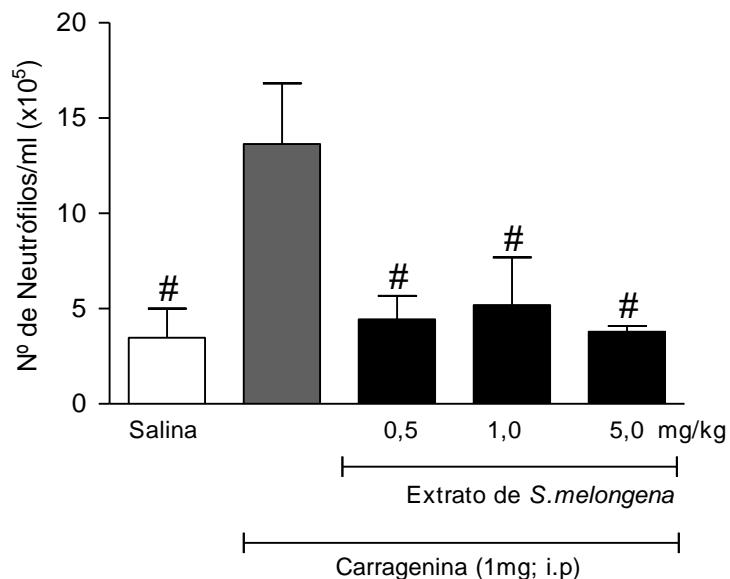


Figura 10. Avaliação da migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal de camundongos. Após 6 horas da administração do estímulo inflamatório, os grupos de animais pré-tratados (15 minutos antes da Carragenina) ou não com extrato de *S. melongena* foram eutanasiados e o lavado peritoneal foi coletado para a realização das análises. Os dados correspondem quantidade média de neutrófilos encontrados na cavidade abdominal dos animal de cada grupo. Os resultados foram expressos como número de neutrófilos $\times 10^5$ /ml. $\#p<0,005$ quando comparado ao controle positivo (ANOVA seguida de pós teste de Bonferroni). $n=5$.

Posteriormente avaliamos o efeito do tratamento dos animais com o extrato (1,0mg/kg/gavagem) no teste de edema de pata. Nossos resultados demonstraram que o extrato hidroalcoólico de *S. melongena* na dose de 1,0 mg/Kg, administrado 15 minutos antes do estímulo inflamatório, foi capaz de inibir o edema na pata dos animais quando comparado ao grupo controle que recebeu apenas o estímulo inflamatório. Essa inibição foi cerca de 80% em todos os tempos analisados,

sugerindo a significativa ação do extrato sobre os eventos vasculares da inflamação (Figura 11).

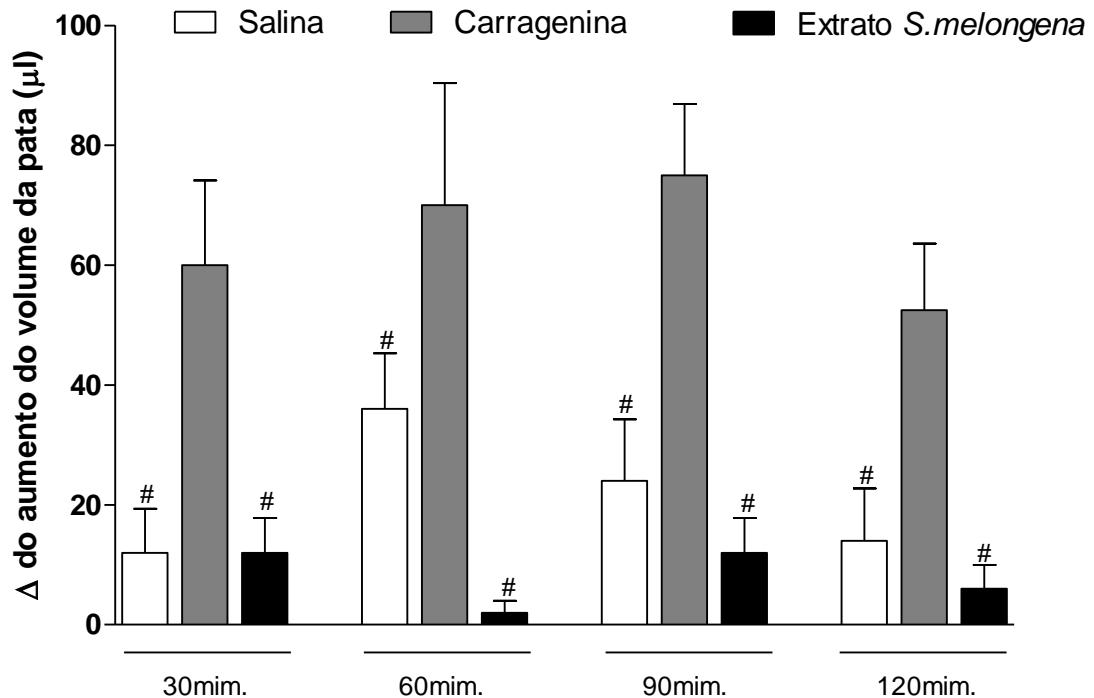


Figura 11: Avaliação do efeito do extrato *S. melongena* sobre o edema de pata em camundongos. Os animais foram submetidos ao pré-tratamento com 1mg/kg (100 μ l v.o.) do extrato 15 minutos antes do estímulo inflamatório (Carragenina 1%, 50 μ L s.p.). O controle negativo recebeu salina. Os animais foram avaliados pela mensuração das patas em diferentes tempos (zero, 30, 90 e 120 minutos) utilizando o aparelho Pletismômetro de pata (EFF 304 INSIGHT). Os resultados estão expressos como Δ do em volume (mL) pelo tempo de observação. # $p<0,05$ quando comparado ao controle positivo (ANOVA seguida pelo Teste de Bonferroni, media \pm EPM). n=5.

Quando avaliamos o potencial analgésico do extrato de *S. melongena* (1,0 mg/Kg/gavagem) por meio do teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, nossos resultados demonstraram que o extrato foi capaz de inibir a resposta nociceptiva em cerca de 70% quando comparado ao grupo não tratado (Figura 12). Essa inibição foi similar àquela obtida no tratamento com o anti-inflamatório AAS (Ácido Acetilsalicílico).

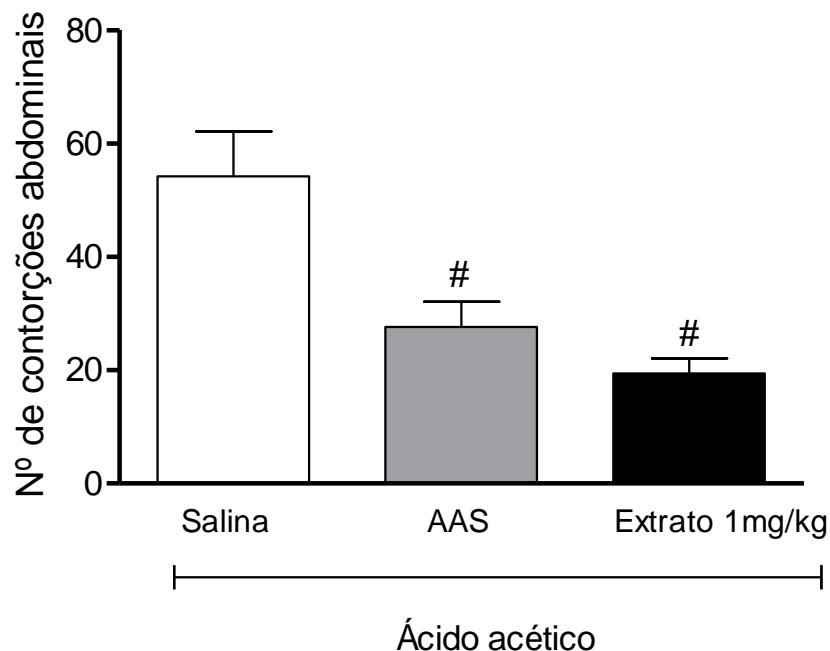


Figura 12. Avaliação do potencial analgésico por meio de contorções abdominais induzidas por ácido acético. Os camundongos foram tratados por via oral (gavagem) com extrato hidroalcoólico de *S. melongena* 70% na dose de 1,0 mg/Kg e 15 minutos após o tratamento injetou-se 100 μ l de ácido acético (0,8%) via intraperitoneal. As contorções começaram ser avaliadas após 5 minutos da administração do ácido acético e estas foram contabilizadas ao final de 30 minutos de observação. Os resultados foram expressos como número de contorções. #p<0,005 quando comparado ao controle positivo (ANOVA seguida de pós teste de Bonferroni). n=5.

Analizando a avaliação do potencial analgésico por meio da formalina, o extrato hidroalcoólico de *S. melongena* na concentração de 1,0 mg/Kg, administrado por gavagem, demonstrou ação antinociceptiva significativa na fase 2 do modelo experimental, que corresponde a fase da dor inflamatória, inibindo em cerca de 50% a resposta dolorosa (Figura 13). Esses dados em conjunto sugerem que o extrato de *S. melongena* é capaz de inibir a dor de origem inflamatória.

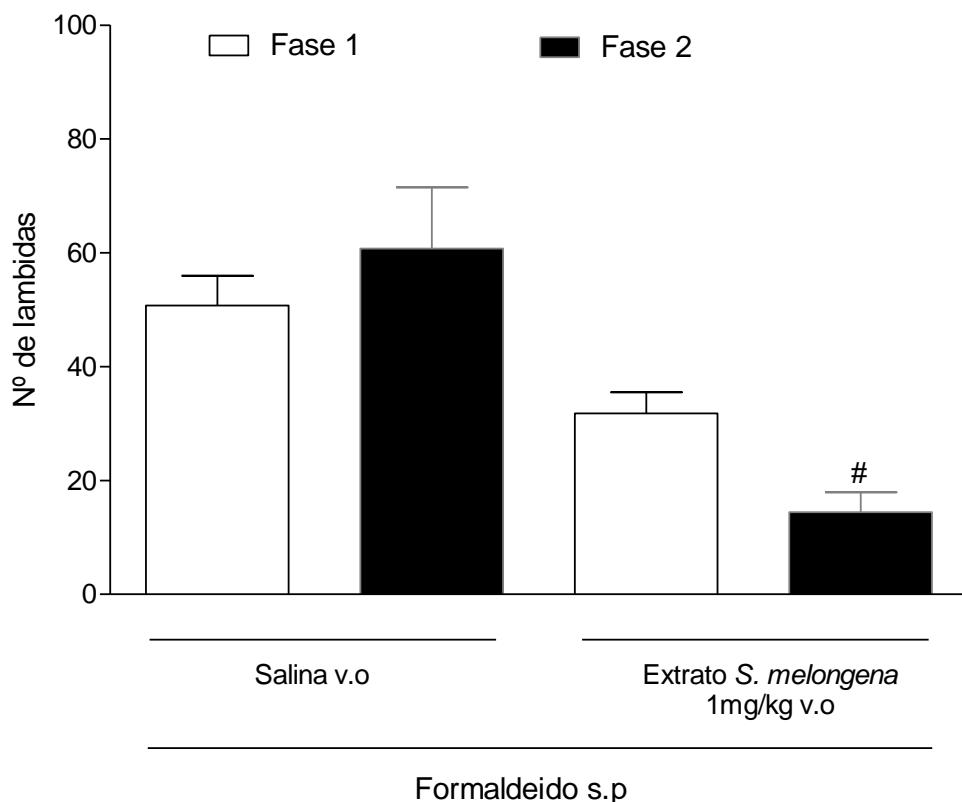


Figura 13. Avaliação do efeito antinociceptivo do extrato de *S. melongena* por meio do teste de Lambidas induzidas por formalina em camundongos. O efeito antinociceptivo foi avaliado em camundongos *Balb-C* (n=5) submetidos ao pré-tratamento com 1,0mg/kg, v.o do extrato 15 minutos antes do estímulo da dor (Formalina 2,5%, s.p.). Os animais foram avaliados pelo número de lambidas em duas fases, 1º fase durante os 5 primeiros minutos (pausa de 10 minutos), 2º fase observa-se durante 15 minutos, em um total de 30 minutos após estímulo. Os resultados estão expressos em número de lambidas em diferentes tratamentos #p<0,05 quando comparado ao grupo salina (ANOVA, seguida do teste de Bonferroni, média ±EPM) n=5.

A avaliação do potencial antigenotóxico do extrato de *S. melongena* na dose de 1,0 mg/Kg, administrado por gavagem por sete dias, demonstrou que o extrato foi capaz de reduzir a formação de micronúcleos em hemácias normocromáticas em cerca de 50% (Figura 14, Painel A), indicando uma proteção contra as quebras do DNA que ocorrem espontaneamente ou em resposta ao estresse ambiental, visto que essas células são eritrócitos maduros e os micronúcleos encontrados foram originados antes do tratamento com colchicina. Do mesmo modo, o extrato de *S. melongena* inibiu a formação de micronúcleos em cerca de 90% em hemácias

policromáticas ou jovens nos animais tratados com Colchicina, quando comparado ao grupo que recebeu apenas a colchicina (Figura 14, painel B), sugerindo o efeito protetor do extrato sobre o material genético quando este é exposto a agentes genotóxicos.

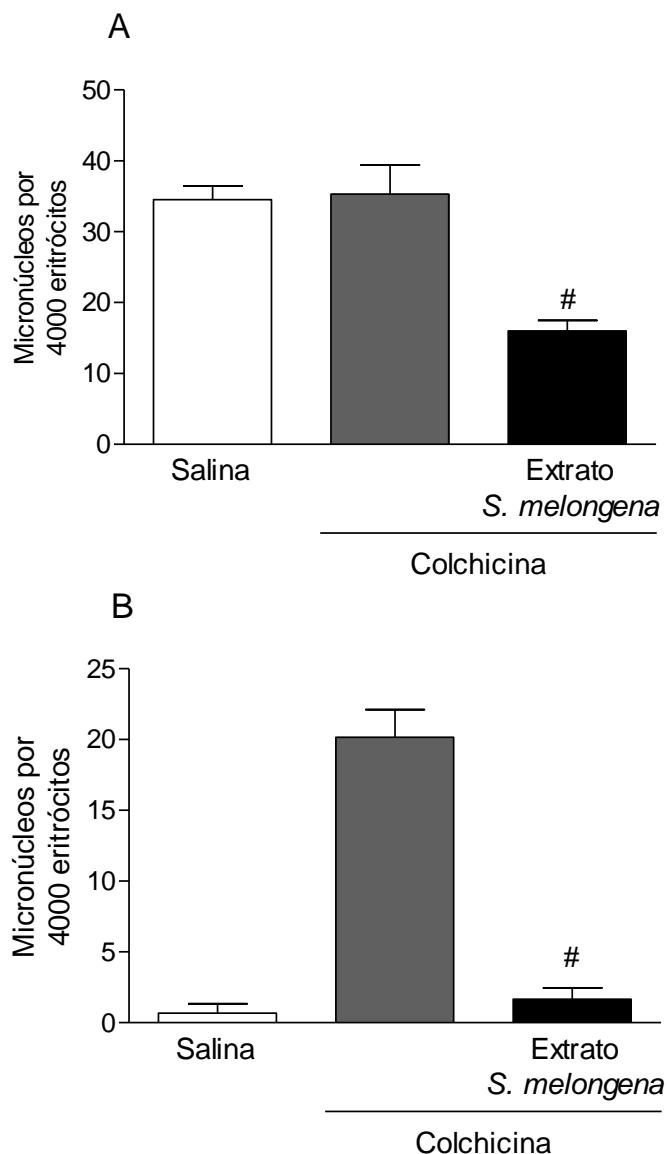


Figura 14. Efeito antimutagênico do extrato hidroalcoólico de *S. melongena*. Painel A: micronúcleos em hemácias normocromáticas; Painel B: micronúcleos em hemácias policromáticas. Para avaliação do efeito anti-mutagênico, os animais foram tratados por 7 dias consecutivos com 1,0mg/kg/gavagem, do extrato e posteriormente desafiados com colchicina (5mg/kg/i.p.). A frequencia de micronúcleos foi avaliada em eritrócitos do sangue periférico de camundongos Swiss (n=6), 24 horas após a injeção da colchicina. O grupo controle positivo recebeu apenas colchicina (5mg/kg/i.p) e grupo controle negativo recebeu salina 0,9% (200 μ l i.p). Foram avaliadas 4000 células por animal. #p<0,005 quando comparado ao controle positivo (ANOVA seguida de pós teste de Bonferroni).

6. DISCUSSÃO

Com a intenção de contribuir para o desenvolvimento de produtos que viabilizem a prevenção e tratamento de doenças inflamatórias e decorrentes de quebras do DNA, com vistas à redução não apenas dos sintomas, mas também dos efeitos adversos comumente causados pelos fármacos disponíveis no mercado, mimetizamos em termos fisiopatológicos modelos experimentais que pudessem fornecer dados a respeito dos efeitos do extrato hidroalcolólico 70% de *S. melongena*.

Os resultados alcançados na avaliação fitoquímica revelaram constituintes químicos considerados importantes no combate à inflamação e com conhecido efeito antioxidante, como os compostos fenólicos, flavonoides e taninos, como descrito anteriormente na Tabela 6. Em virtude da presença de compostos fenólicos, e, considerando a correlação destes com o potencial antioxidante, anti-inflamatório e antimutagênico que uma espécie vegetal pode apresentar, procedeu-se à verificação deste extrato quanto as suas possíveis atuações sobre a inflamação, dor e genotoxicidade.

Os resultados obtidos quanto a presença de compostos fenólicos e flavonoides foram similares aqueles encontrados em outras espécies, como em *Rubus idaeus* que demonstrou importante efeito antioxidante e anti-inflamatório (Szymanowska *et al.*, 2018). A berinjela (*S. melongena*) condiz perfeitamente com esse quadro por ser um alimento rico em compostos fenólicos, especialmente antocianinas, que são responsáveis por sua cor (roxa). As antocianinas são descritas como importantes agentes antioxidantes, além de fornecerem proteção antioxidante, esses compostos atuam também na manutenção da integridade do DNA e como agentes anti-inflamatórios (Bagchi *et al.*, 2004).

Embora não sejam essenciais à sobrevivência dos seres humanos, os ácidos fenólicos e flavonoides, podem contribuir para os efeitos protetores em uma dieta rica em frutas e vegetais (Borges *et al.*, 2009). É de extrema importância o conhecimento sobre a biodisponibilidade dos compostos fenólicos, visto a grande

diferença da sua concentração entre as diversas espécies vegetais que contém este grupo de compostos como característica marcante, como observado na tabela 8.

Tabela 8. Valores médios de compostos fenólicos totais e flavonoides.

Fruto/Gênero e Espécie	Compostos Fenólicos mg/100g	Flavonoides mg/100g
Framboesa/ <i>Rubus idaeus</i>	121	6
Berinjela/ <i>Solanum melongena</i>	176	8.1

(Paredes-López *et al.*, 2010).

Um composto com alta capacidade antioxidante intrínseca pode por exemplo, ao ser ingerido através da dieta, ser pouco absorvido, muito metabolizado ou rapidamente eliminado, o que leva a uma baixa atividade biológica. Os compostos fenólicos depois de absorvidos sofrem reações de metilação, sulfatação e glucuronidação no intestino delgado e posteriormente no fígado, o que facilita sua eliminação através da urina e bile por aumentar a sua polaridade (Manach *et al.*, 2004). Entretanto, a cinética de absorção diversifica-se especialmente entre os diferentes alimentos devido a heterogeneidade de açúcares e outros grupos funcionais no núcleo flavano. Os flavonóides absorvidos são ligados à albumina e levados ao fígado por intermédio da veia porta enquanto que os não absorvidos podem ser degenerados pelos microrganismos do cólon intestinal. O fígado é o órgão mais importante, responsável por várias biotransformações que levam esses compostos a diferentes formas conjugadas (Viskupičová *et al.*, 2008).

Tiwari *et al.* (2009), revelaram na triagem fitoquímica realizada a presença de alcalóides, saponinas, esteróides, taninos, flavonóides, proteínas e carboidratos na coroa e na fruta da berinjela branca, mais comum na Índia. Noda *et al.* (2000) encontraram nasunina na casca da berinjela e avaliaram sua atividade antioxidante. A berinjela (sua baga/fruto) apresenta antioxidantes potentes, como por exemplo, ácido ascórbico e fenólicos (Vinson *et al.*, 1998).

Neste estudo, constatou-se que a administração do extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena* em camundongos é capaz de reduzir a migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal em 70%, bem como o teste do edema de pata em camundongos também demonstrou reduzir o efeito inflamatório em 80%. Para indução da inflamação, os modelos escolhidos (peritonite e edema de pata) foram os

induzidos por carragenina. Nesta pesquisa, os animais submetidos a estes modelos evoluíram demonstrando um processo inflamatório semelhante ao dos humanos, expressando dessa forma, o sucesso da metodologia escolhida. Tanto as migrações de neutrófilos como o teste do edema de pata avaliam a inflamação assistida. O edema de pata fundamenta-se por representar um dos sinais cardeais da inflamação. Já o levantamento da população de neutrófilos justifica-se por estas células serem a primeira linha de defesa na inflamação.

A carragenina é um polissacarídeo extensivamente utilizado para induzir resposta inflamatória aguda em animais experimentais, com capacidade de induzir a liberação de variados mediadores inflamatórios como a histamina, bradicinina, prostaglandina e ânions superóxidos (Bhoola *et al.*, 1992). O seu uso como agente irritante para induzir inflamação em pata foi introduzido por Winter e colaboradores, firmando-se como um dos métodos mais populares e correntes para o teste de drogas e avaliação de novas terapias anti-inflamatórias (Campos e Calixto, 1995; Moreau *et al.*, 2005).

Há uma forte relação entre os teores de taninos, compostos fenólicos e flavonoides com o efeito sugerido de ação cicatrizante, anti-inflamatória, antioxidante e antigenotóxica de inúmeras espécies vegetais quando administradas como tratamentos para o estudo das mesmas (Monteiro *et al.*, 2005; Parveen *et al.*, 2007; Rathee *et al.*, 2009; Makhafola *et al.*, 2017). Neste sentido, se admitirmos que existe uma correlação direta entre a atividade biológica e concentração destes compostos é razoável supor que a berinjela, como sendo rica em taninos, fenóis, flavonoides e antocianinas pode constituir uma estratégia de prevenção e tratamento de doenças inflamatórias.

Existem muitos alvos envolvidos na atividade anti-inflamatória dos compostos fenólicos encontrados em diversas espécies vegetais. Estudos demonstram que esse efeito pode estar relacionado a ação sobre a cascata do ácido araquidônico, com a inibição da cicloxygenase e lipoxigenase e também da fosfolipase A₂. Outros alvos não menos importantes são o fator de transcrição nuclear κB (NFκB), os linfócitos T e a produção de citocinas como IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ do tipo 1 e 2 (Biesalski, 2007; Timmers *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2018).

Vários estudos realizados *in vitro* ou em modelos de animais demonstram que as antocianinas têm propriedades preventivas em relação aos cânceres de mama, pele, esôfago, pulmão, cavidade oral e do trato gastrointestinal (Chang *et al.*, 2005;

Thomasset *et al.*, 2009). Para nutricionistas e consumidores é importante o conjunto completo de polifenóis. A atividade antiradicalar total não é a soma da ação dos componentes individuais, pois várias interações, tanto sinérgicas quanto antagônicas, ocorrem entre os compostos (Skrovankova *et al.*, 2015) (Bowen-Forbes *et al.*, 2010). Estudos mostraram que os polifenóis, incluindo as antocianinas das bagas, podem ter propriedades anti-inflamatórias como a capacidade de inibir a COX-1, COX-2 e a lipoxigenase (Skrzypczak-Jankun *et al.*, 2007; Rathee *et al.*, 2009; Bowen-Forbes *et al.*, 2010).

Han *et al.* (2003) estudaram o efeito anti-inflamatório do extrato aquoso de *S. melongena* (SMWE) em modelo de edema de pata de camundongo mediado por PAR – 2, induzido por injeção de tripsina, onde ficou demonstrado a inibição significativa tanto do edema da pata quanto da permeabilidade vascular.

Já em estudos realizados em outros frutos com composição semelhante a berinjela, foi encontrado no extrato de hexanóio do fruto *Rubus jamaicensis* antocianinas com capacidade moderada de inibir a COX-2 (27,8-33,1%) a uma concentração de 100 μ g / mL (Bowen-Forbes *et al.*, 2010). Antocianinas de cerejas e framboesas na concentração de 125 μ g / mL inibiram 45% da atividade da COX-1 e 47% da atividade da COX-2. O efeito inibitório das antocianinas contidas nesses frutos foi comparável ao do ibuprofeno e do naproxeno na concentração de 10 μ M (Seeram, 2008). Dados da literatura demonstram que os frutos ricos em antocianinas são eficazes na inibição da atividade da COX-2. Antocianinas de *Amelanchier spp.*, na concentração de 100 ppm, inibiram a atividade de COX-2 na faixa de 50 a 75%. Para comparação, na mesma concentração, a aglicona cianidina apresentou inibição de 75% e inibiu fortemente a atividade da COX-1 (96%) em contraste com o extrato estudado por este autor (Adhikari *et al.*, 2005).

O mecanismo mais comum de inibição da atividade da lipoxigenase (LOX) pelos antioxidantes é inibir a formação de hidroperóxidos lipídicos neutralizando os radicais de ácidos graxos formados na primeira etapa de reação catalisada pela LOX (Rackova *et al.*, 2007). Outro tipo de inibidores da LOX são os inibidores do tipo redox, que atuam por quelação de Fe²⁺ ou redução do Fe³⁺ para Fe²⁺ (Bezáková *et al.*, 2004), sugerindo um modelo competitivo. Entretanto, também foi demonstrado que a LOX pode ser quebrada de forma não competitiva ou mista (competitiva / não competitiva). Inibidores não competitivos ligam-se ao complexo enzima-substrato sem afinidade pela enzima livre. Quando o inibidor está ligado à espécie radical

lipídica ligada à enzima, o ferro no centro ativo provavelmente permanece em uma forma reduzida (inativada) apesar da desconexão radical na próxima etapa da reação. Isso leva a uma diminuição no *pool* de enzimas imunes ativas (Knaup *et al.*, 2009). As frações fenólicas atuam como inibidores não competitivos da LOX e inibidores competitivos da COX-2. Por sua vez, as frações de antocianinas atuam como antagonista não competitivo. Isto pode nos levar a compreender os efeitos benéficos dos ácidos fenólicos, flavonóides e antocianinas no combate do processo inflamatório.

A atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena* foi determinada por meio do teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético e teste de lambidas induzidas por formalina.

O total de contorções dentro de um período de tempo pré-estabelecido corresponde ao índice da resposta nociceptiva (De Queiroz *et al.*, 2010). As contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal seguidas de torção do tronco e extensão de uma ou ambas as patas posteriores, produzidas em resposta a irritação peritoneal e peritonite produzidas por ácidos fracos ou agentes inflamatórios (De Oliveira, 2005). O ácido acético tem efeito algésico por ocasionar uma reação inflamatória aguda como a liberação de mediadores inflamatórios tais como: prostaglandinas, leucotrienos, histamina, serotonina, e bradicinina (Verma *et al.*, 2005; Bahamonde *et al.*, 2013), além do aumento da expressão das enzimas COX e LOX (Ikeda *et al.*, 2001; Radu *et al.*, 2013). Ademais, a ação do ácido acético sobre macrófagos e basófilos residentes induz liberação de citocinas, como IL-8, IL-1 β e TNF- α , que estimulam neurônios aferentes primários, aumentando a liberação de aspartato e glutamato no fluido cérebro-espinal e, juntamente com os outros mediadores, pode induzir a reação nociceptiva característica observada nesse modelo (Feng *et al.*, 2003).

Já o modelo do teste da formalina evidência duas fases de sensibilidade dolorosa. A primeira fase, chamada de neurogênica, ocorre de 0-5 minutos após a injeção de formalina, é onde acontece a ativação direta dos nociceptores locais pela formalina (Hunskaar e Hole, 1987). A segunda fase representada pela dor inflamatória envolve transmissão sináptica reforçada pela medula espinhal e libera mediadores inflamatórios locais, como prostaglandinas, serotonina, histamina e bradicinina (De Mesquita Padilha *et al.*, 2009).

Vohora *et al.* (1984) testaram o efeito do alcaloide bruto de uma fração isolada de folhas de *S. melongena* no sistema nervoso central e exibiram efeito analgésico significativo. Da mesma forma, Mutualik *et al.* (2003) avaliaram o efeito analgésico das folhas de *S. melongena* em camundongos albinos demonstrando atividade analgésica significante na indução de contorções por ácido acético.

Nossos resultados demonstram que o extrato de *S. melongena* foi capaz de reduzir a resposta álgica em aproximadamente 70% no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, quando comparado ao grupo não tratado, resultado este semelhante ao obtido tratado com AAS, um reconhecido anti-inflamatório não esteroidal (Viegas Jr *et al.*, 2006).

O AAS é um dos fármacos mais utilizados no mundo atualmente, seu consumo chega a ultrapassar 20.000 toneladas por ano (Nascimento e Pigoso, 2013). Este fármaco demonstra propriedades analgésicas e efeitos anti-inflamatórios, sua aplicação clínica é para alívio de dores leves e moderadas, podendo ser associado a alguns analgésicos opióides para uso no tratamento do câncer, para distúrbios articulares inflamatórios como artrite reumatóide, febre reumatóide, diminui ataques isquêmicos, trombose após enxerto, entre outros (Couto *et al.*, 2010). Propriedades apresentadas pelo ASS, como: anti-inflamatória e analgésica, são consequência da inibição da biossíntese de prostaglandinas inflamatogênicas e pró-analgésicas, por meio da inibição da (PGHS) enzima prostaglandina endoperóxido sintase (Couto *et al.*, 2010). O seu mecanismo de ação se dá pela inibição da síntese da prostaglandina endoperóxido H (PGHS) ou ciclooxygenase (COX), primeiro complexo enzimático envolvido na bioformação das prostanglandinas (PG) a partir do ácido araquidônico (AA) (Muri *et al.*, 2016).

Semelhantemente ao AAS, o extrato hidroalcoólico de *S. melongena* 70%, demonstra possuir capacidade de bloquear tanto a enzima ciclooxygenase quanto a lipoxigenase da cascata do ácido araquidônico, inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos que são mediadores centrais na formação do processo inflamatório, devido a presença de metabólitos em sua composição química, tais como: antocianinas e flavonoides (Pourmotabbed *et al.*, 2010).

Também foi possível evidenciar uma redução de 50% na resposta à dor no teste da formalina, na segunda fase (dor inflamatória). Tal teste consiste na injeção subplantar de solução de formaldeído (formalina) na pata posterior do animal, que induz a dor intensa pela estimulação direta dos nociceptores, caracterizada por

lambidas, mordidas e batidas na pata estimulada com o irritante (Hess, 2006). Tido como um teste de longa duração, possibilita a sondagem de sinais presentes na fase de modulação dos impulsos nervosos, e observar a participação de sistemas endógenos como o dos opioides (Munguia, 2007). As duas fases podem ser suprimidas por fármacos de ação central, como por exemplo, a morfina (analgésico opioíde), que provoca a diminuição da resposta nociceptiva causada pela formalina. No entanto, na segunda fase pode haver a participação de mediadores envolvidos na dor inflamatória, que é sensível à ação dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, e fármacos de ação periférica, como os esteroides (Tjølsen *et al.*, 1992).

Portanto, pode-se inferir que os compostos químicos do extrato hidroalcoólico 70% de berinjela contribuem para o alívio da dor, uma vez que já se confirmou que os compostos fenólicos e os taninos combatem a liberação de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e citocinas, como por exemplo IL-8, IL-1 β e TNF- α que são agentes causadores da sensação de dor. Os flavonoides e as antocianinas podem suprimir a produção da interleucinas pró-inflamatórias como a IL-6 no processo de inflamação aguda em macrófagos humanos, reduzindo ou resolvendo o processo inflamatório, consequentemente dirimindo o quadro de dor (Desjardins *et al.*, 2012).

Sabe-se que as plantas sintetizam metabólitos secundários biologicamente ativos e estruturalmente variados com potencial terapêutico, bem como com propriedades antimutagênicas e anticarcinogênicas (Mitscher *et al.*, 1996). Com base nesses metabólitos secundários, a busca por antimutagênicos de plantas demonstra possibilidades para a descoberta de novos fitocompostos antimutagênicos e anticarcinogênicos. Além que há um interesse crescente em pesquisas relacionadas à quimioprevenção do câncer e outras doenças relacionadas à mutação (Singh *et al.*, 2014).

Uma vez que os agentes mutagênicos são efetivos na iniciação e promoção de várias doenças humanas, estudos direcionados para a identificação de novos fitocompostos bioativos que reduzam a mutagenicidade e neutralizem a mutagênese obtiveram confiabilidade (Ferguson *et al.*, 2005). A perspectiva de moderar a resposta das células frente a um agente mutagênico específico por compostos antimutagênicos amplia a possibilidade de prevenção às doenças degenerativas crônicas. Os agentes antimutagênicos oferecem múltiplos pontos de intervenção para a prevenção farmacológica de doenças relacionadas à mutação. Eles estão

envolvidos na prevenção de mutações e desenvolvimento de câncer, diminuindo a frequência e/ ou a taxa de mutações, ou bloqueando o início da carcinogênese; um papel quimiopreventivo (De Flora *et al.*, 2001; Ferguson *et al.*, 2005).

Dentre os testes de avaliação de genotoxicidade preconizados pelas agências internacionais, o teste de micronúcleos em medula óssea de roedores *in vivo* é amplamente aceito e recomendado para a avaliação e o registro de novos produtos químicos e farmacêuticos que entram anualmente no mercado mundial (Choy, 2001; Ribeiro *et al.*, 2003).

Os micronúcleos originam-se de fragmentos cromossômicos acêntricos, produzidos por quebras cromossômicas, ou ainda de cromossomos inteiros que sofrem retardo em relação aos demais, durante a migração para os pólos da célula em anáfase durante a divisão celular. A avaliação da incidência de micronúcleos vem sendo amplamente utilizada para detectar dano cromossômico estrutural. Na década de 70, o teste de micronúcleos tornou-se viável e confiável pelo estudo de eritrócitos policromáticos da medula óssea em camundongos, passando a ser um dos mais úteis indicadores de dano citogenético na medula óssea (Heddle, 1973; Schmid, 1975).

Posteriormente o teste de micronúcleos emergiu como um dos métodos confiáveis para avaliar os danos ao cromossomo, uma vez que este método permite a avaliação fidedigna tanto da perda quanto da ruptura do cromossomo (Fenech, 2005). Este teste é capaz de revelar a ação de agentes clastogênicos (que quebram cromossomos) e aneugênicos (que induzem aneuploidia ou segregação cromossômica anormal) (Macgregor *et al.*, 1987). Conseqüentemente, a comparação da frequência de micronúcleos entre populações de células em divisão só seria segura quando a cinética de divisão nuclear, pós o dano ao DNA, fosse idêntica (Fenech, 1997).

Os testes de genotoxicidade/mutagenicidade são, portanto, de particular importância, pois são capazes de detectar compostos que induzem danos genéticos direta (metabolização) ou indiretamente (biotransformação) por diversos mecanismos. A colchicina, uma droga mutagênica que não precisa ser metabolizada é uma das mais empregadas em estudos de duplicação cromossômica (Dhooghe *et al.*, 2011). Trata-se de um alcaloide extraído de sementes e bulbos de *Colchicum autumnale* que apresenta a grande vantagem de não perder sua capacidade poliploidizante após o processo de autoclavagem (Zhang e An, 2007).

Hemácias policromáticas apresentam coloração azul devido ao RNA residual, são células que acabaram de participar da divisão celular, sendo consideradas formas imaturas dos eritrócitos. Já as hemácias normocromáticas são células consideradas maduras. Sendo assim, a inibição da produção de micronúcleos em eritrócitos policromáticos é essencial para o combate de agentes genotóxicos, pois esses indicam o dano sofrido pelo agente estudado.

Dado que os compostos fenólicos atuam de forma corretora durante a divisão celular, evitando a formação dos MN, a atividade antioxidante principalmente dos flavonoides encontrados na berinjela, podem explicar o efeito dessa planta sobre a genotoxicidade. Em parte, a atividade antimutagênica, pode ser imputada à atividade antioxidante dos compostos fenólicos, taninos e antocianinas, resultando na desintoxicação de espécies reativas de oxigênio produzidas durante a mutagênese (Makhafola *et al.*, 2017).

Antimutagênicos que complementam os sistemas de reparo de DNA e aqueles que possuem propriedades antioxidantes podem ser encontrados em plantas (Gonzalez-Avila *et al.*, 2003). Recentemente, o papel dos fenólicos na prevenção de doenças mediadas por radicais livres tornou-se importante. Devido às suas atividades antimutagênicas / anticarcinogênicas, compostos fenólicos têm um papel importante na quimioprevenção. Estes compostos têm um amplo espectro de atividades químicas e biológicas, incluindo propriedades de eliminação de radicais livres. Existe uma clara correlação entre a atividade antioxidante e a antimutagenicidade. A investigação de extratos de plantas que não são mutagênicas, citotóxicas e que possuem atividade antimutagênica, pode levar à identificação de compostos que podem prevenir doenças humanas de amplo espectro causadas por mutações (Makhafola *et al.*, 2016).

Estas atividades biológicas têm sido relatadas nos compostos fenólicos com atividades antioxidantes e anti-inflamatórias e atuam como agentes quimioprotetores, e se forem frequentemente consumidos na dieta podem ser uma fonte potencial de compostos com atividades antioxidantes e antimutagênicas atrativas. Estes extratos podem ser utilizados como ingredientes nutracêuticos em alimentos para animais ou humanos ou como suplementos nutricionais (Valdez-Morales *et al.*, 2014).

Diante do exposto, neste trabalho investigamos também o efeito do extrato hidroalcoólico 70% da berinjela, sobre a incidência de micronúcleos em camundongos expostos a concentração de 1mg/Kg do extrato desta planta.

Os resultados dos testes de micronúcleos demonstraram que o extrato de *S. melongena* foi capaz de reduzir a formação de micronúcleos em hemárias normocromáticas em 50%, como também inibiu a formação de micronúcleos em cerca de 90% em hemárias policromáticas nos animais tratados com colchicina e extrato, quando comparado ao grupo que recebeu apenas a colchicina.

Desse modo, nossos resultados sugerem que o extrato da berinjela foi capaz de proteger o material genético dos reticulócitos contra a ação da colchicina no momento da sua divisão celular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossas avaliações evidenciaram resultados relevantes acerca das propriedades farmacológicas do extrato hidroalcoólico 70% de *S. melongena*. Desta forma, demonstramos que o extrato é provido de efeito anti-inflamatório, analgésico e antigenotóxico e que estes parecem correlacionar-se com o perfil farmacognóstico do extrato, composto majoritariamente por compostos fenólicos, flavonóides e taninos.

Finalmente, a avaliação destes parâmetros do extrato de berinjela, nos leva a pensar na prospecção de produtos naturais que possam promover inovações na formulação de fitoterápicos e nutracêuticos assim como ascender o interesse científico pela possibilidade de descoberta de novos metabólitos bioativos.

REFERÊNCIAS

- ABBADIE, C. et al. Chemokines and pain mechanisms. **Brain research reviews**, v. 60, n. 1, p. 125-134, 2009. ISSN 0165-0173.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015. ISBN 853528320X.
- ADHIKARI, D. P. et al. Quantification and characterisation of cyclo-oxygenase and lipid peroxidation inhibitory anthocyanins in fruits of Amelanchier. **Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques**, v. 16, n. 3, p. 175-180, 2005. ISSN 0958-0344.
- AGOSTINI-COSTA, T. et al. Avaliação de metodologias para determinação de taninos no suco de caju. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 17, n. 2, p. 167-176, 1999.
- AKANITAPICHAT, P. et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of five eggplant varieties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 10, p. 3017-3021, 2010. ISSN 0278-6915.
- ALESSANDRI, A. L. et al. Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. **Pharmacology & therapeutics**, v. 139, n. 2, p. 189-212, 2013. ISSN 0163-7258.
- ALMEIDA, T. P. et al. Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária–revisão de literatura. **Veterinária em Foco**, v. 3, n. 2, p. 107-118, 2006.
- AMULIC, B. et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 459-489, 2012. ISSN 0732-0582.
- ANDLAUER, W.; FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**, v. 35, n. 2-3, p. 171-176, 2002. ISSN 0963-9969.
- ANTONINI, A. C. et al. Capacidade produtiva de cultivares de berinjela. **Horticultura Brasileira**, v. 20, n. 4, p. 646-648, 2002.
- ARUOMA, O. I. Methodological considerations for characterizing potential antioxidant actions of bioactive components in plant foods. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 523, p. 9-20, 2003. ISSN 0027-5107.

- BAGCHI, D. et al. Anti-angiogenic, antioxidant, and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. **Biochemistry (Moscow)**, v. 69, n. 1, p. 75-80, 2004. ISSN 0006-2979.
- BAHAMONDE, S. M. A. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of an aqueous extract of *Chiliotrichum diffusum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 4, p. 699-705, 2013. ISSN 0102-695X.
- BARTH, O. M.; DUARTE, S. G. Morfologia polínica de espécies arbóreas de Solanaceae do Estado de Santa Catarina, Brasil. **Hoehnea**, v. 35, p. 379-386, 2008.
- BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267-284, 2009. ISSN 0092-8674.
- BECHARA, G.; SZABÓ, M. PROCESSO INFLAMATÓRIO. **Alterações vasculares e mediação química**. Disponível em:< <http://www.fcav.unesp.br/download/deptos/patologia/bechara/inflamação1.pdf>>. Acesso em, v. 14, 2005.
- BENZON, H. et al. **Essentials of Pain Medicine E-book**. Elsevier Health Sciences, 2011. ISBN 1437735932.
- BEZÁKOVÁ, L. et al. Effect of different compound from *Lilium candidum* L. on lipoxygenase activity. **Acta Facult Pharm Univ Comenianae**, v. 51, n. 1, p. 45-50, 2004.
- BHOOLA, K.; FIGUEROA, C.; WORTHY, K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. **Pharmacological reviews**, v. 44, n. 1, p. 1-80, 1992. ISSN 0031-6997.
- BIESALSKI, H. K. Polyphenols and inflammation: basic interactions. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 10, n. 6, p. 724-728, 2007. ISSN 1363-1950.
- BOGDAN, C.; RÖLLINGHOFF, M.; DIEFENBACH, A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. **Current opinion in immunology**, v. 12, n. 1, p. 64-76, 2000. ISSN 0952-7915.
- BORGES, G. et al. Identification of flavonoid and phenolic antioxidants in black currants, blueberries, raspberries, red currants, and cranberries. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 7, p. 3901-3909, 2009. ISSN 0021-8561.
- BORREGAARD, N. Neutrophils, from marrow to microbes. **Immunity**, v. 33, n. 5, p. 657-670, 2010. ISSN 1074-7613.
- BOWEN-FORBES, C. S.; ZHANG, Y.; NAIR, M. G. Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. **Journal of food composition and analysis**, v. 23, n. 6, p. 554-560, 2010. ISSN 0889-1575.

BROADHURST, R. B.; JONES, W. T. Analysis of condensed tannins using acidified vanillin. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 29, n. 9, p. 788-794, 1978. ISSN 0022-5142.

BROUGHTON, G. N.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound healing: an overview. **Plast Reconstr Surg**, v. 117, n. 7 Suppl, 2006.

BRUCE ALBERTS, A. J., JULIAN LEWIS, MARTIN RAFF, KEITH ROBERTS, AND PETER WALTER. **Molecular biology of the cell**. 5º. Porto Alegre: 2010. 1728 ISBN 978-0-8153-4105-5

BULGER, E. M.; MAIER, R. V. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. **Critical care medicine**, v. 28, n. 4, p. N27-N36, 2000. ISSN 0090-3493.

CALIENDO, G. et al. Synthesis and biological effects of hydrogen sulfide (H₂S): development of H₂S-releasing drugs as pharmaceuticals. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 17, p. 6275-6286, 2010. ISSN 0022-2623.

CAMPOS, M. M.; CALIXTO, J. B. Involvement of B1 and B2 receptors in bradykinin-induced rat paw oedema. **British journal of pharmacology**, v. 114, n. 5, p. 1005-1013, 1995. ISSN 0007-1188.

CHANG, Y.-C. et al. Hibiscus anthocyanins rich extract-induced apoptotic cell death in human promyelocytic leukemia cells. **Toxicology and Applied pharmacology**, v. 205, n. 3, p. 201-212, 2005. ISSN 0041-008X.

CHEREM, A. et al. Efeito da casca da berinjela (*Solanum melongena*) sobre as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total e frações lipídicas em cobaias (*Cavia porcellus*) hiperlipidêmicos. **Rev Bras PI Med**, v. 9, p. 51-60, 2007.

CHIANG, N. et al. Inhaled carbon monoxide accelerates resolution of inflammation via unique proresolving mediator–heme oxygenase-1 circuits. **The Journal of Immunology**, p. 1202969, 2013. ISSN 0022-1767.

CHOY, W. N. Regulatory genetic toxicology tests. In: (Ed.). **Genetic toxicology and cancer risk assessment**: CRC Press, 2001. p.107-128.

CMBD, O. Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**2011, p. 255-65,

COSTA, J. et al. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzygium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. v. 15, n. 4, p. 304-309, 2005.

COTRAN, S. et al. Pathologic Basis of Disease. ed. **Philadelphia: Saunders Co**, 1999.

COUTO, G.; MACEDO, G.; RIBEIRO, F. J. J. P. D. G. Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides

em Portugal Resultados do estudo PARAINES. v. 17, n. 5, p. 200-206, 2010. ISSN 0872-8178.

CUNHA, T. et al. Treatment with DF 2162, a non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, diminishes neutrophil influx and inflammatory hypernociception in mice. **British journal of pharmacology**, v. 154, n. 2, p. 460-470, 2008. ISSN 0007-1188.

CUNHA, T. M. et al. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. **Journal of leukocyte biology**, v. 83, n. 4, p. 824-832, 2008. ISSN 0741-5400.

DA SILVA, T. M. S. et al. Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero Solanum (Solanaceae). **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 517-522, 2003. ISSN 0100-4042.

DALLI, J. et al. The regulation of proresolving lipid mediator profiles in baboon pneumonia by inhaled carbon monoxide. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 53, n. 3, p. 314-325, 2015. ISSN 1044-1549.

DE FLORA, S. et al. Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 7, p. 999-1013, 2001. ISSN 1460-2180.

DE MESQUITA PADILHA, M. et al. Antinociceptive effect of the extract of *Morus nigra* leaves in mice. v. 12, n. 6, p. 1381-1385, 2009. ISSN 1096-620X.

DE OLIVEIRA, R. B. Avaliação das atividades anti-inflamatória e analgésica de extrato de *Synadenium umbellatum*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, 2005. ISSN 1808-0804.

DE QUEIROZ, A. C. et al. The antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Piptadenia stipulacea* Benth.(Fabaceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 128, n. 2, p. 377-383, 2010. ISSN 0378-8741.

DE SIQUEIRA, S. R. D. T. Epidemiologia da dor. **Dor: Princípios e prática**, p. 57, 2009. ISSN 8536317922.

DEARFIELD, K. L. et al. Genotoxicity risk assessment: a proposed classification strategy. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 521, n. 1, p. 121-135, 2002. ISSN 1383-5718.

DENK, F.; MCMAHON, S. B. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. **Neuron**, v. 73, n. 3, p. 435-444, 2012. ISSN 0896-6273.

DESJARDINS, J. et al. Anthocyanin-rich black currant extract and cyanidin-3-O-glucoside have cytoprotective and anti-inflammatory properties. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 12, p. 1045-1050, 2012. ISSN 1096-620X.

- DHOOGHE, E. et al. Mitotic chromosome doubling of plant tissues in vitro. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)**, v. 104, n. 3, p. 359-373, 2011. ISSN 0167-6857.
- DIMOV, L. F. et al. Electrical stimulation of the insular cortex as a novel target for the relief of refractory pain: An experimental approach in rodents. **Behavioural brain research**, v. 346, p. 86-95, 2018. ISSN 0166-4328.
- DJERIDANE, A. et al. Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. **Food chemistry**, v. 97, n. 4, p. 654-660, 2006. ISSN 0308-8146.
- DWORKIN, R. H. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. **Mayo Clinic Proceedings**, 2010, Elsevier. p.S3-S14.
- EASTMOND, D. A. et al. Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS Harmonized Scheme. **Mutagenesis**, v. 24, n. 4, p. 341-349, 2009. ISSN 1464-3804.
- EHRENTRAUT, H. et al. CD73+ regulatory T cells contribute to adenosine-mediated resolution of acute lung injury. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 6, p. 2207-2219, 2013. ISSN 0892-6638.
- ESCHE, C.; STELLATO, C.; BECK, L. A. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 125, n. 4, p. 615-628, 2005. ISSN 0022-202X.
- FANTONI, D.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. **FANTONI, DT; CORTOPASSI, SRG Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, p. 323-336, 2002.
- FAURSCHOU, M.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. **Microbes and infection**, v. 5, n. 14, p. 1317-1327, 2003. ISSN 1286-4579.
- FENECH, M. The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 392, n. 1, p. 11-18, 1997. ISSN 1383-5718.
- _____. In vitro micronucleus technique to predict chemosensitivity. In: (Ed.). **Chemosensitivity: Volume II**: Springer, 2005. p.3-32.
- FENG, Y.; CUI, M.; WILLIS, W. D. Gabapentin markedly reduces acetic acid-induced visceral nociception. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 98, n. 3, p. 729-733, 2003. ISSN 0003-3022.
- FERGUSON, L. R.; ZHU, S. T.; HARRIS, P. J. Antioxidant and antigenotoxic effects of plant cell wall hydroxycinnamic acids in cultured HT-29 cells. **Molecular nutrition & food research**, v. 49, n. 6, p. 585-593, 2005. ISSN 1613-4125.

FINKEL, R.; CLARK, M. A.; CUBEDDU, L. X. **Pharmacology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. ISBN 0781771552.

FORMULARY, S. A. M. Health and Medical Publishing Group of the South African Medical Association. **Cape Town, South Africa**, 2010.

FRIEDMAN, M. Chemistry and anticarcinogenic mechanisms of glycoalkaloids produced by eggplants, potatoes, and tomatoes. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 13, p. 3323-3337, 2015. ISSN 0021-8561.

FRIEDMAN, M. et al. Anticarcinogenic effects of glycoalkaloids from potatoes against human cervical, liver, lymphoma, and stomach cancer cells. v. 53, n. 15, p. 6162-6169, 2005. ISSN 0021-8561.

FU, L. et al. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. **Food Chemistry**, v. 129, n. 2, p. 345-350, 2011. ISSN 0308-8146.

GILROY, D. W. et al. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 5, p. 401, 2004. ISSN 1474-1784.

GLENNON-ALTY, L. et al. Neutrophils and redox stress in the pathogenesis of autoimmune disease. **Free Radical Biology and Medicine**, 2018. ISSN 0891-5849.

GONZALEZ-AVILA, M. et al. Antigenotoxic, antimutagenic and ROS scavenging activities of a Rhoeo discolor ethanolic crude extract. **Toxicology in vitro**, v. 17, n. 1, p. 77-83, 2003. ISSN 0887-2333.

GUERRERO, A. T. et al. Involvement of LTB4 in zymosan-induced joint nociception in mice: participation of neutrophils and PGE2. **Journal of leukocyte biology**, v. 83, n. 1, p. 122-130, 2008. ISSN 0741-5400.

GUIMARÃES, P. et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. v. 33, n. 9, p. 1027-1036, 2000. ISSN 0100-879X.

HALLETT, J. M. et al. Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation. **Trends in pharmacological sciences**, v. 29, n. 5, p. 250-257, 2008. ISSN 0165-6147.

HAN, S.-W. et al. The aqueous extract of *Solanum melongena* inhibits PAR2 agonist-induced inflammation. v. 328, n. 1-2, p. 39-44, 2003. ISSN 0009-8981.

HARGREAVES, K.; RUPAREL, S. Role of oxidized lipids and TRP channels in orofacial pain and inflammation. **Journal of dental research**, v. 95, n. 10, p. 1117-1123, 2016. ISSN 0022-0345.

HEDDLE, J. et al. Micronuclei as an index of cytogenetic damage: past, present, and future. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 18, n. 4, p. 277-291, 1991. ISSN 0893-6692.

HEDDLE, J. A. A rapid in vivo test for chromosomal damage. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 18, n. 2, p. 187-190, 1973. ISSN 0027-5107.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais: uma abordagem com orientação prática para um controle eficaz da dor em animais**: Manole, Barueri, São Paulo 2002.

HESS, S. Atividade antinociceptiva do ácido mirsinóico B. 2006.

HOESEL, L. M. et al. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. **Shock**, v. 24, n. 1, p. 40-47, 2005. ISSN 1073-2322.

HUNG, H.-C. et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 21, p. 1577-1584, 2004. ISSN 1460-2105.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, v. 30, n. 1, p. 103-114, 1987. ISSN 0304-3959.

IKEDA, K. et al. Infection of the inguinal region treated by musculocutaneous flaps. **Journal of Orthopaedic Surgery**, v. 9, n. 1, p. 51-56, 2001. ISSN 2309-4990.

JAINU, M.; DEVI, C. S. S. J. J. O. E. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: possible mechanism for the inhibition of acid formation. v. 104, n. 1-2, p. 156-163, 2006. ISSN 0378-8741.

JARALD, E. E. et al. Anti-inflammatory and anthelmintic activities of *Solanum khasianum* Clarke. v. 22, n. 3, p. 269-274, 2008. ISSN 1478-6419.

JENKINS, D. J. et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 2, p. 380-387, 2005. ISSN 0002-9165.

JI, R.-R.; WOOLF, C. J. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. **Neurobiology of disease**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2001. ISSN 0969-9961.

JI, Z.; BALL, N. S.; LEBARON, M. J. Global regulatory requirements for mutagenicity assessment in the registration of industrial chemicals. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 58, n. 5, p. 345-353, 2017. ISSN 0893-6692.

JOSEPH, B.; DAR, M. A.; KUMAR, V. Bioefficacy of plant extracts to control *Fusarium solani* f. sp. *melongenae* incitant of brinjal wilt. **Global Journal of Biotechnology & Biochemistry**, v. 3, n. 2, p. 56-59, 2008. ISSN 2078-466X.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histología básica: texto y atlas**. Editorial Médica Panamericana, 2015. ISBN 8445803700.

- KANDEL, E. R. et al. **Principles of neural science**. McGraw-hill New York, 2000.
- KENNEDY, A. D.; DELEO, F. R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. **Immunologic research**, v. 43, n. 1-3, p. 25-61, 2009. ISSN 0257-277X.
- KERFOOT, S. M.; KUBES, P. Local coordination verses systemic disregulation: complexities in leukocyte recruitment revealed by local and systemic activation of TLR4 in vivo. **Journal of leukocyte biology**, v. 77, n. 6, p. 862-867, 2005. ISSN 0741-5400.
- KINUPP, V. F.; BARROS, I. B. I. D. Teores de proteína e minerais de espécies nativas, potenciais hortaliças e frutas. **Ciencia e Tecnologia de Alimentos. Campinas, Sp. Vol. 28, n. 4 (out./dez. 2008)**, p. 846-857, 2008. ISSN 0101-2061.
- KIRSCH-VOLDERS, M. et al. Importance of detecting numerical versus structural chromosome aberrations. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 504, n. 1, p. 137-148, 2002. ISSN 0027-5107.
- KLAUMANN, P. R.; WOUK, A.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, 2008. ISSN 1517-784X.
- KNAUP, B. et al. Anthocyanins as lipoxygenase inhibitors. **Molecular nutrition & food research**, v. 53, n. 5, p. 617-624, 2009. ISSN 1613-4125.
- KOBAYASHI, S. D.; DELEO, F. R. Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 1, n. 3, p. 309-333, 2009. ISSN 1939-5094.
- KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 3, p. 159, 2013. ISSN 1474-1741.
- KOSTER, R. Acetic acid for analgesic screening. **Fed proc**, 1959. p.412.
- KWOK, Y. H. et al. Increased responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to in vitro TLR 2, 4 and 7 ligand stimulation in chronic pain patients. **PLoS one**, v. 7, n. 8, p. e44232, 2012. ISSN 1932-6203.
- LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000. ISSN 0195-5616.
- LAWRENCE, T.; WILLOUGHBY, D. A.; GILROY, D. W. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 10, p. 787, 2002. ISSN 1474-1741.
- LEE, R. F.; STEINERT, S. Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 544, n. 1, p. 43-64, 2003. ISSN 1383-5742.

LEVITT, P. S. et al. Genome maintenance defects in cultured cells and mice following partial inactivation of the essential cell cycle checkpoint gene Hus1. **Molecular and cellular biology**, v. 27, n. 6, p. 2189-2201, 2007. ISSN 0270-7306.

LIMA, L. A. et al. Tolerância da berinjela à salinidade da água de irrigação. v. 9, n. 1, p. 27-34, 2015. ISSN 1982-8470.

LIU, C.-N. et al. Hyperexcitability in sensory neurons of rats selected for high versus low neuropathic pain phenotype. **Neuroscience**, v. 105, n. 1, p. 265-275, 2001. ISSN 0306-4522.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. **The Lancet**, v. 353, n. 9164, p. 1607-1609, 1999. ISSN 0140-6736.

LUNA, S. Dor, analgesia e bem estar animal. ANAIS-I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal, 2006. p.16-18.

MACGREGOR, J. T. et al. Guidelines for the conduct of micronucleus assays in mammalian bone marrow erythrocytes. **Mutation Research/Genetic Toxicology**, v. 189, n. 2, p. 103-112, 1987. ISSN 0165-1218.

MAKHAFOLA, T. J. et al. Isolation and characterization of the compounds responsible for the antimutagenic activity of Combretum microphyllum (Combretaceae) leaf extracts. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 446, 2017. ISSN 1472-6882.

MAKHAFOLA, T. J. et al. The correlation between antimutagenic activity and total phenolic content of extracts of 31 plant species with high antioxidant activity. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 490, 2016. ISSN 1472-6882.

MANACH, C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 5, p. 727-747, 2004. ISSN 0002-9165.

MANTOVANI, A. et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 8, p. 519, 2011. ISSN 1474-1741.

MARCHAND, F.; PERRETTI, M.; MCMAHON, S. B. Role of the immune system in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 7, p. 521, 2005. ISSN 1471-0048.

MARIA DA CONCEIÇÃO, R. G. et al. Berinjela (*Solanum melongena* L.)-mito ou realidade no combate as dislipidemias? **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 2, p. 252-257, 2006.

MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. The multifaceted functions of neutrophils. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 9, p. 181-218, 2014. ISSN 1553-4006.

MEDZHITOY, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771-776, 2010. ISSN 0092-8674.

MIRAKAJ, V. et al. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 211, n. 6, p. 1037-1048, 2014. ISSN 0022-1007.

MITSCHER, L. A. et al. Natural antimutagenic agents. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 350, n. 1, p. 143-152, 1996. ISSN 0027-5107.

MONTANHEIRO, P. et al. High production of RANTES and MIP-1 α in the tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). **Journal of neuroimmunology**, v. 188, n. 1-2, p. 138-142, 2007. ISSN 0165-5728.

MONTEIRO, J. M. et al. Tannins: from chemistry to ecology. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005. ISSN 0100-4042.

MOREAU, M. E. et al. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. **Journal of pharmacological sciences**, v. 99, n. 1, p. 6-38, 2005. ISSN 1347-8613.

MULLER, W. A. Leukocyte–endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. **Trends in immunology**, v. 24, n. 6, p. 326-333, 2003. ISSN 1471-4906.

MUNGUA, Q. **Mecanismos opioides que participan a nivel supraespinal el la potenciación del efecto antinociceptivo de la combinación tramadol+ cafeína em el modelo de la formalina**: Universidad de Colima, Facultad de Medicina Colima 2007.

MURI, E. M. F.; DE MELLO SPOSITO, M. M.; METSAVAHT, L. J. A. F. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. v. 16, n. 4, p. 186-190, 2016. ISSN 2317-0190.

MUTALIK, S. et al. Antipyretic and analgesic effect of leaves of Solanum melongena Linn. in rodents. v. 35, n. 5, p. 312-315, 2003. ISSN 0253-7613.

NASCIMENTO, D.; PIGOSO, A. A. J. R. C. D. F. U. Interação medicamentosa entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais. v. 1, 2013.

NETZEL, M. et al. Bioactive anthocyanins detected in human urine after ingestion of blackcurrant juice. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 20, n. 2, 2001. ISSN 0731-8898.

NIÑO-MEDINA, G. et al. Structure and content of phenolics in eggplant (Solanum melongena)-a review. **South African Journal of Botany**, v. 111, p. 161-169, 2017. ISSN 0254-6299.

- NODA, Y. et al. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant peels. v. 148, n. 2-3, p. 119-123, 2000. ISSN 0300-483X.
- NORLING, L.; SERHAN, C. Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. **Journal of internal medicine**, v. 268, n. 1, p. 15-24, 2010. ISSN 1365-2796.
- ORTEGA-GÓMEZ, A.; PERRETTI, M.; SOEHNLEIN, O. Resolution of inflammation: an integrated view. **EMBO molecular medicine**, v. 5, n. 5, p. 661-674, 2013. ISSN 1757-4676.
- OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 11, p. 3779-3787, 2010. ISSN 0021-9738.
- PAREDES-LÓPEZ, O. et al. Berries: improving human health and healthy aging, and promoting quality life—a review. **Plant foods for human nutrition**, v. 65, n. 3, p. 299-308, 2010. ISSN 0921-9668.
- PARVEEN, Z. et al. Antiinflammatory and analgesic activities of Thesium chinense Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside. **Yakugaku Zasshi**, v. 127, n. 8, p. 1275-1279, 2007. ISSN 0031-6903.
- PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 743, 2012. ISSN 1759-5037.
- PEIRS, C.; SEAL, R. P. Neural circuits for pain: recent advances and current views. **Science**, v. 354, n. 6312, p. 578-584, 2016. ISSN 0036-8075.
- PETERSEN-FELIX, S.; CURATOLO, M. J. S. M. W. Neuroplasticity—an important factor in acute and chronic pain. v. 132, n. 21-22, p. 273-278, 2002. ISSN 1424-7860.
- PETRI, B.; PHILLIPSON, M.; KUBES, P. The physiology of leukocyte recruitment: an in vivo perspective. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 10, p. 6439-6446, 2008. ISSN 0022-1767.
- PHILLIPSON, M. et al. Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. **Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 12, p. 2569-2575, 2006. ISSN 0022-1007.
- PINTO, F. D. C. L. et al. Glicoalcaloides antifúngicos, flavonoides e outros constituintes químicos de *Solanum asperum*. 2011.
- PISERA, D. J. O., PE DOR: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO EM PEQUENOS ANIMAIS. SÃO PAULO: INTERBOOK. Fisiologia da dor. p. 30-75, 2005.
- POURMOTABBED, A. et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Teucrium chamaedrys* leaves aqueous extract in male rats. v. 13, n. 3, p. 119-125, 2010.

- QI, J. et al. Painful pathways induced by TLR stimulation of dorsal root ganglion neurons. **The Journal of Immunology**, p. 1001241, 2011. ISSN 0022-1767.
- RACKOVA, L. et al. Free radical scavenging activity and lipoxygenase inhibition of *Mahonia aquifolium* extract and isoquinoline alkaloids. **Journal of inflammation**, v. 4, n. 1, p. 15, 2007. ISSN 1476-9255.
- RADU, B. M. et al. Neurovascular unit in chronic pain. **Mediators of inflammation**, v. 2013, 2013. ISSN 0962-9351.
- RAGHAV, S. et al. Anti-inflammatory effect of *Ruta graveolens* L. in murine macrophage cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 104, n. 1-2, p. 234-239, 2006. ISSN 0378-8741.
- RATHEE, P. et al. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. **Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)**, v. 8, n. 3, p. 229-235, 2009. ISSN 1871-5281.
- RIBEIRO, C. Berinjela (*Solanum melongena* L.). **Embrapa Hortaliças, Sistemas de Produção**, v. 3, 2007.
- RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. Mutagênese ambiental. **Canoas: ed. ULBRA**, 2003.
- RIETVELD, A.; WISEMAN, S. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. **The Journal of nutrition**, v. 133, n. 10, p. 3285S-3292S, 2003. ISSN 0022-3166.
- ROSS, C. A.; MARGOLIS, R. L. Neurogenetics: insights into degenerative diseases and approaches to schizophrenia. **Clinical Neuroscience Research**, v. 5, n. 1, p. 3-14, 2005. ISSN 1566-2772.
- ROSSI, A. et al. **Modulation of granulocyte apoptosis can influence the resolution of inflammation**: Portland Press Limited 2007.
- SALERNO, L. et al. Antioxidant activity and phenolic content of microwave-assisted *Solanum melongena* extracts. **The Scientific World Journal**, v. 2014, 2014. ISSN 2356-6140.
- SANTOS, C. A. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Caesalpinia pyramidalis* in rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 6, p. 1077-1083, 2011. ISSN 0102-695X.
- SAVILL, J. Apoptosis in resolution of inflammation. **Journal of leukocyte biology**, v. 61, n. 4, p. 375-380, 1997. ISSN 1938-3673.
- SCHAIBLE, H. Pathophysiology of pain. **Der Orthopade**, v. 36, n. 1, p. 8, 10-2, 14-6, 2007. ISSN 0085-4530.

- SCHMID, W. The micronucleus test. **Mutat. Res.**, v. 31, p. 9-15, 1975.
- SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Can we conquer pain? **Nature neuroscience**, v. 5, p. 1062, 2002. ISSN 1546-1726.
- SEERAM, N. P. **Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease**: ACS Publications 2008.
- SIMMONS, M.; SNUSTAD, D. Fundamentos de Genética. **Guanabara Koogan, Rio de Janeiro**, p. 332-336, 2001.
- SINGH, S. et al. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 45, 2014. ISSN 1759-5053.
- SKROVANKOVA, S. et al. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 10, p. 24673-24706, 2015.
- SKRZYPCZAK-JANKUN, E. et al. Lipoxygenases-A challenging problem in enzyme inhibition and drug development. **Current Enzyme Inhibition**, v. 3, n. 2, p. 119-132, 2007. ISSN 1573-4080.
- SOUSA, L. P. et al. Cyclic AMP enhances resolution of allergic pleurisy by promoting inflammatory cell apoptosis via inhibition of PI3K/Akt and NF-κB. **Biochemical pharmacology**, v. 78, n. 4, p. 396-405, 2009. ISSN 0006-2952.
- SOUZA, V.; LORENZI, H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II. 2008.
- SU, Y.-S.; SUN, W.-H.; CHEN, C.-C. Molecular mechanism of inflammatory pain. **World J Anesthesiol**, v. 3, n. 1, p. 71-81, 2014. ISSN 2218-6182.
- SZYMANOWSKA, U.; BARANIAK, B.; BOGUCKA-KOCKA, A. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Postulated Cytotoxic Activity of Phenolic and Anthocyanin-Rich Fractions from Polana Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Fruit and Juice-In Vitro Study. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 7, 2018. ISSN 1420-3049.
- THOMASSET, S. et al. Do anthocyanins and anthocyanidins, cancer chemopreventive pigments in the diet, merit development as potential drugs? **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 64, n. 1, p. 201-211, 2009. ISSN 0344-5704.
- TIMMERS, M. A. et al. Characterization of phenolic compounds and antioxidant and anti-inflammatory activities from mamujo (*Styrax ramirezii* Greenm.) fruit. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 48, p. 10459-10465, 2015. ISSN 0021-8561.
- TIWARI, A. et al. Phytochemical Investigations of Crown of *Solanum melongena* fruit. v. 1, n. 1, 2009. ISSN 0975-0185.

- TJØLSEN, A. et al. The formalin test: an evaluation of the method. v. 51, n. 1, p. 5-17, 1992. ISSN 0304-3959.
- TOWNSEND, C. M. et al. **Sabiston Textbook of Surgery E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2016. ISBN 0323401635.
- TRANQUILLI, W. Fisiologia da dor aguda. **GREENE, SA Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor. Porto Alegre: Artmed**, p. 399-402, 2004.
- UMAMAGESWARI, M.; MANIYAR, Y. A. Evaluation of anti-inflammatory activity of aqueous extract of leaves of *Solanum melongena* linn. in experimental animals. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 1, p. FF01, 2015.
- VAGO, J. P. et al. Annexin A1 modulates natural and glucocorticoid-induced resolution of inflammation by enhancing neutrophil apoptosis. **Journal of leukocyte biology**, v. 92, n. 2, p. 249-258, 2012. ISSN 0741-5400.
- VALDEZ-MORALES, M. et al. Phenolic content and antioxidant and antimutagenic activities in tomato peel, seeds, and byproducts. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 23, p. 5281-5289, 2014. ISSN 0021-8561.
- VERMA, P. R. et al. Antinociceptive activity of alcoholic extract of *Hemidesmus indicus* R. Br. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n. 2, p. 298-301, 2005. ISSN 0378-8741.
- VERRI, A. M.; MOURA, A. D. A.; DE MOURA, V. M. Testes Citogenéticos na Avaliação da Genotoxicidade de Produtos Naturais Provindos de Plantas Medicinais. **Revista UNINGÁ Review**, v. 30, n. 1, 2018. ISSN 2178-2571.
- VERRI JR, W. A. et al. Targeting endothelin ET A and ET B receptors inhibits antigen-induced neutrophil migration and mechanical hypernociception in mice. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 379, n. 3, p. 271-279, 2009. ISSN 0028-1298.
- VERRI JR, W. A. et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? **Pharmacology & therapeutics**, v. 112, n. 1, p. 116-138, 2006. ISSN 0163-7258.
- VERRI JR, W. A. et al. Antigen-induced inflammatory mechanical hypernociception in mice is mediated by IL-18. **Brain, behavior, and immunity**, v. 21, n. 5, p. 535-543, 2007. ISSN 0889-1591.
- VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. D. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, p. 326-337, 2006. ISSN 0100-4042.
- VINSON, J. A. et al. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. v. 46, n. 9, p. 3630-3634, 1998. ISSN 0021-8561.

VISKUPIČOVÁ, J.; ONDREJOVIČ, M.; ŠTURDÍK, E. Bioavailability and metabolism of flavonoids. **Journal of Food & Nutrition Research**, v. 47, n. 4, 2008. ISSN 1336-8672.

VOHORA, S.; KUMAR, I.; KHAN, M. J. J. O. E. Effect of alkaloids of Solanum melongena on the central nervous system. v. 11, n. 3, p. 331-336, 1984. ISSN 0378-8741.

WAGNER, J. G.; ROTH, R. A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 3, p. 349-374, 2000. ISSN 0031-6997.

WRIGHT, H. L. et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. **Rheumatology**, v. 49, n. 9, p. 1618-1631, 2010. ISSN 1462-0324.

YANG, X. et al. Ilex asprella aqueous extracts exert in vivo anti-inflammatory effects by regulating the NF-κB, JAK2/STAT3, and MAPK signaling pathways. **Journal of ethnopharmacology**, 2018. ISSN 0378-8741.

ZHANG, J.-M.; AN, J. Cytokines, inflammation and pain. **International anesthesiology clinics**, v. 45, n. 2, p. 27, 2007.

ZHOU, J.-T. et al. Phenolic compounds from the roots of Rhodiola crenulata and their antioxidant and inducing IFN-γ production activities. **Molecules**, v. 20, n. 8, p. 13725-13739, 2015.